

SÉRIE A, N° 195

N° D'ORDRE :

219

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

PAR

Charles E. BARRELET

Ingénieur chimiste diplômé de l'École Polytechnique de Zurich

1^{re} THÈSE — CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ANESTHÉSQUES LOCAUX.

2^e THÈSE — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 8 Octobre 1929, devant la Commission d'Examen

M. GABRIEL BERTRAND.	<i>Président</i>
M ^{me} RAMART-LUCAS	} <i>Examineurs</i>
M. MOUTON	

PARIS (V°)

LES PRESSES UNIVERSITAIRES DE FRANCE

49, Boulevard Saint-Michel, 49

SÉRIE A, N° 195

N° D'ORDRE :

219

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

PAR

Charles E. BARRELET

Ingénieur chimiste diplômé de l'École Polytechnique de Zurich

1^{re} THÈSE. — CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ANESTHÉSQUES LOCAUX.

2^e THÈSE — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 8 Octobre 1929, devant la Commission d'Examen

M. GABRIEL BERTRAND. . . *Président*

M^{me} RAMART-LUCAS . . . } *Examineurs*

M. MOUTON }

PARIS (V^e)

LES PRESSES UNIVERSITAIRES DE FRANCE

49, Boulevard Saint-Michel, 49

1929

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen C. MAURAIN, *Professeur*, Physique du globe.

Doyens honoraires P. APPELL, M. MOLLIARD.

Prof. honoraires {
A. JOANNIS.
H. LE CHATELIER.
H. LEBESGUE.
A. FERNBACH.
A. LEDUC.
R. DONGIER.
E. HÉROUARD.

Emile PICARD . . . Analyse supérieure et algèbre supérieure.
G. KÖNIGS . . . Mécanique physique et expérimentale.
E. GOURSAT . . . Calcul différentiel et calcul intégral.
P. JANET . . . Electrotechnique générale.
F. WALLERANT . . . Minéralogie
P. PAINLEVÉ . . . Mécanique analytique et mécanique céleste.
Gabriel BERTRAND . . Chimie biologique.
M^{me} P. CURIE . . . Physique générale et radioactivité.
M. CAULLERY . . . Zoologie (Evolution des êtres organisés).
G. URBAIN . . . Chimie générale.
Emile BOREL . . . Calcul des probabilités et Physique mathém.
L. MARCHIS . . . Aviation.
Jean PERRIN . . . Chimie physique.
Rémy PERRIER . . . Zoologie (Enseignement P. C. N.).
H. ABRAHAM . . . Physique.
M. MOLLIARD . . . Physiologie végétale.
E. CARTAN . . . Géométrie supérieure.
L. LAPICQUE . . . Physiologie générale.
E. VESSIOT . . . Théorie des fonctions et théories des trans-
formations.

Professeurs . .

A. COTTON . . . Physique générale.
J. DRACH . . . Application de l'analyse à la géométrie.
Charles FABRY . . . Physique.
Charles PÉREZ . . . Zoologie.
Léon BERTRAND . . . Géologie structurale et géologie appliquée.
R. LESPIEAU . . . Théories chimiques.
E. RABAUD . . . Biologie expérimentale.
P. PORTIER . . . Physiologie comparée.
E. BLAISE . . . Chimie organique.
P.-A. DANGEARD . . . Botanique.
Paul MONTEL . . . Mécanique rationnelle.
P. WINTREBERT . . . Anatomie et histologie comparées.
O. DUBOSQ . . . Biologie maritime.
G. JULIA . . . Mathématiques générales.
A. MAILHE . . . Etude des combustibles.
L. LUTAUD . . . Géographie physique et géologie dynamique.
Eugène BLOCH . . . Physique théorique et physique céleste.
Henri VILLAT . . . Mécanique des fluides et applications.
Ch. JACOB . . . Géologie.
P. PASCAL . . . Chimie minérale.
Léon BRILLOUIN . . . Théories physiques.
V. AUGER . . . Chimie appliquée.
N. Astronomie.



E. PÉCHARD . . .	Chimie (Enseig ^t P. C. N.).	L. JOLEAUD . . .	Paléontologie.
M. GUICHARD . .	Chimie minérale.	M. JAVILLIER . .	Chimie biologique.
A. GUILLET . . .	Physique.	A. DUFOUR . . .	Physique (P. C. N.).
C. MAUGUIN . . .	Minéralogie.	F. PICARD . . .	Zoologie (Evolution des êtres organisés).
L. BLARINGHEM .	Botanique.	ROBERT-LÉVY . .	Zoologie.
A. MICHEL-LÉVY .	Pétrographie.	L. DUNOYER . . .	Optique appliquée.
A. DERREIMS . .	Géologie	A. GUILLIERMOND	Botanique (P. C. N.).
A. DENJOY . . .	Calcul différ. et intégral.	A. DEBIERNE . .	Radioactivité.
H. BÉNARD . . .	Physique (P. C. N.)	M. FRÉCHET . . .	Calcul des Probabilités et Physique mathémat.
E. DARMOIS . . .	Physique.	N.	Chimie analytique.
G. BRUHAT . . .	Physique.		
H. MOUTON . . .	Chimie physique.		

Secrétaire A. PACAUD.

A MONSIEUR GABRIEL BERTRAND

Membre de l'Institut
Professeur de Chimie Biologique à la Faculté des Sciences

A MON CHER MAITRE

MONSIEUR ERNEST FOURNEAU

Membre de l'Académie de Médecine
Chef de Service à l'Institut Pasteur

*Témoignage de ma vive gratitude
et de mon profond attachement.*

A MES CHERS PARENTS

*Témoignage d'affection et de re-
connaissance.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Ce travail a été exécuté au Laboratoire de Chimie Thérapeutique de l'Institut Pasteur de Paris, sous la direction éclairée de M. le Professeur E. Fourneau. C'est à lui que nous devons l'inspiration de cette étude, et pendant toute la durée de nos recherches il n'a cessé de nous guider de ses judicieux conseils et de sa grande expérience ; aussi est-ce pour nous un agréable devoir de lui exprimer ici notre profonde reconnaissance.

Nous remercions aussi bien vivement M. Jacques Tréfouël, chef des travaux du Laboratoire de M. Fourneau, et M^{me} Jacques Tréfouël qui ont bien voulu collaborer avec nous et nous ont toujours entouré de leur bienveillance éclairée et amicale.

Nous remercions également M^{lle} G. Benoit pour l'aide précieuse qu'elle a été pour nous en se chargeant des essais physiologiques ainsi que M^{lle} Dr. W. Brydówna qui nous a favorisé de sa collaboration dans le travail du premier chapitre.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ANESTHÉSQUES LOCAUX

INTRODUCTION

On exige tant de qualités d'un anesthésique local qu'il peut sembler douteux de les voir rassemblées toutes à la fois sur le même produit. Pour ne prendre que les trois principaux anesthésiques : la cocaïne, la stovaïne et la novocaïne, la première est trop toxique, la seconde est irritante pour les yeux, et la troisième manifestement insuffisante pour l'anesthésie des muqueuses ; on ne peut donc songer à employer celle ci seule dans les pommades, les pastilles et, en général, pour tous les usages médicaux, alors que l'emploi de la stovaïne, au contraire, se développe de plus en plus justement pour ces usages, au point qu'il n'est pas rare de trouver chez les pharmaciens des pastilles dites de « cocaïne et borate de soude » où la cocaïne est remplacée par la stovaïne. Enfin les anesthésiques du genre « orthoforme », « anesthésine », etc. ne peuvent être injectés sous la peau.

L'anesthésique idéal serait une cocaïne moins toxique, rassemblant les qualités de cet alcaloïde : grande puissance d'anesthésie, absence totale d'action irritante, vaso-constriction permettant d'opérer sur un champ presque exsangue sans qu'il soit nécessaire d'employer l'adrénaline, goût presque nul, solutions stables, stérilisables, incolores, etc.

La recherche d'un anesthésique réunissant ces qualités reste donc parfaitement légitime en dehors du grand intérêt qui s'attache toujours aux questions relatives aux rapports qui peuvent exister entre la constitution chimique d'un corps et sa valeur comme médicament.

Les anesthésiques locaux les plus connus possèdent, comme on le sait, une fonction alcoolique et une fonction aminée auxquelles s'ajoute parfois (comme dans la cocaïne et l'eucaine) une fonction éther-sel. La fonction alcoolique est éthérifiée, soit par l'acide benzoïque, soit par un acide amino-benzoïque, soit même par l'acide cinnamique.

Depuis les travaux de E. Fourneau¹ sur la stovaine, le nombre des amino-alcools décrits dans les ouvrages n'a cessé de croître mais, même si on prend les plus simples d'entre eux, comme le diéthylaminoéthanol (base de la novocaïne) et l'éthyl-diméthyl-amino-diméthylcarbinol (base de la stovaine) plusieurs de leurs dérivés n'ont pas été systématiquement étudiés. On constate également que les dérivés des diamines manquent presque complètement à la collection.

Enfin si l'on remarque que l'une des qualités essentielles de la cocaïne est son action vaso-constrictive et qu'on est souvent obligé d'employer l'adrénaline avec d'autres anesthésiques, on est tenté de diriger les recherches sur des alcalamines possédant cette propriété vaso-constrictive. Parmi ces alcalamines, celles qui possèdent une fonction aminée dans la position bêta par rapport au noyau benzénique sont, sans contredit, les plus intéressantes. Il suffit de citer l'éphédrine, l'adrénaline, la phényl- β -éthylamine, bref, les bases dites sympathomimétiques.

Ces considérations ont orienté nos recherches. Nous avons d'abord étudié quelques dérivés de la novocaïne et de la stovaine, puis les amino-alcools provenant de la pipérazine. Enfin, nous avons entamé depuis plusieurs mois déjà l'étude des homologues de l'éphédrine pour choisir celui d'entre eux dont l'action vaso-constrictive serait la plus forte de manière à en faire la base d'anesthésiques locaux, lorsque nous avons pris connaissance d'un travail d'Adams⁽²⁾ sur le même sujet dans lequel plusieurs corps préparés par nous ont été déjà décrits. Aussi nous contentons-nous ici de compléter les recherches d'Adams en décrivant plus spécialement deux homologues de l'éphédrine, l'un non encore mentionné par cet auteur, l'autre préparé par

(¹) E. FOURNEAU, *C. r.*, **138**, I, p. 766 (1904), *Journ. Pharm. Chim.*, t. **20**, p. 481.

(²) HYDE, BROWNING et ADAMS, *J. Amer. Ch. Soc.*, **50** (1928), 2292.

lui mais seulement sous la forme racémique. Nous avons dédoublé ce dernier en ses deux isomères actifs ; nous l'avons également transformé en son épimère (pseudo-forme) réalisant ainsi une transformation identique à celle de l'éphédrine en pseudo-éphédrine.

Nous avons donc suivi le plan suivant :

CHAPITRE I. — *Homologues de l'éphédrine*

1. — Partie théorique.
2. — Préparations.
3. — Transformation du 1-phényl-2-méthylamino-butanol (1) en isomère diastéréomère.
4. — Dédoublement du 1-phényl-2-méthylamino-butanol (1) en antipodes optiques.

CHAPITRE II. — *Homologues et isomères de la novocaïne et de la stovaïne*

1. — Partie théorique.
2. — Préparation des anesthésiques.
3. — Détermination des constantes physiques, de la solubilité des bases et du pH des chlorhydrates.
4. — Résultats des essais pharmacologiques.

CHAPITRE III. — *Dérivés de la pipérazine.*

1. — Partie théorique.
2. — Préparation des pipérazines mono-et di-substituées.

CONCLUSIONS.

CHAPITRE PREMIER

HOMOLOGUES DE L'ÉPHÉDRINE

1. — PARTIE THÉORIQUE

Bien que déjà en 1887 l'éphédrine ait été découverte par Nagai ⁽¹⁾ et isolée par lui à l'état de pureté dans la plante *Ephedra vulgaris*, var. *Helvetica*, et bien que son action mydriatique ait été mise en évidence à la même époque, cet alcaloïde important n'est entré dans la thérapeutique qu'à partir de 1924. C'est durant cette année que Chen et Schmidt ⁽²⁾ ont remarqué ses propriétés physiologiques jusque-là inconnues, propriétés qui sont une conséquence de sa structure chimique très voisine de celle de l'adrénaline.

Plusieurs isomères de l'éphédrine ont été préparés par E. Fourneau ⁽³⁾ et ses élèves, mais c'est Eberhard ⁽⁴⁾ qui a réussi le premier à l'obtenir sous sa forme racémique il est vrai. L'alcaloïde naturel se présente, en effet, sous une de ses formes optiquement actives ; la forme lévogyre. On trouve également, dans l'éphédra à côté de l'éphédrine gauche, son isomère, la pseudo-éphédrine, qui est dextrogyre. E. Schmidt ⁽⁵⁾ et H. Emde ⁽⁶⁾

⁽¹⁾ NAGAI, *Berl. kl. W.*, **38** (1887).

⁽²⁾ CHEN et SCHMIDT, *J. Pharm. exp. Ther* (1924), **24**, 339-35.

⁽³⁾ E. FOURNEAU, *J. pharm et chim.*, (6), **20**, 481-492 (1904) ; **25**, 593. (1907).

⁽⁴⁾ EBERHARD, *Arch. d. Pharm.*, **252** (1915), 62-91 ; **255** (1917), 140-150.

⁽⁵⁾ E. SCHMIDT, *Arch. d. Pharm.*, **246** (1908), 210, 243 ; **247** (1909), p. 148 ; **252** (1914), 89-138.

⁽⁶⁾ H. EMDE, *Arch. d. Pharm.*, **249** (1911), p. 369.

ont prouvé que l'éphédrine et la pseudo-éphédrine ne sont que les stéréo-isomères du 1-phényl-2-méthylaminopropanol-1.

La synthèse complète de l'éphédrine et de la pseudo-éphédrine et de leurs isomères racémiques et optiquement actifs n'a été effectuée qu'en 1920 par Spath et Göhring ⁽¹⁾. Depuis, on a beaucoup travaillé la question. De nouveaux procédés sont dus à S. Kanao ⁽²⁾, à H. F. Manske et Treat B. Johnson ⁽³⁾ et à Skita ⁽⁴⁾. Le travail le plus complet et le plus récent sur le synthèse de l'alcaloïde et de tous ses isomères a été publié par Nagai et Kanao ⁽⁵⁾. Enfin une belle étude pharmacodynamique de l'éphédrine à laquelle est annexée une bibliographie très complète, a été publiée par Paul Boyer et Jeanne Lévy ⁽⁶⁾.

Les travaux de Chen ont naturellement conduit l'industrie chimique à mettre l'éphédrine sur le marché. On connaît aujourd'hui au moins trois éphédrines industrielles, une éphédrine naturelle, surtout vendue par la Maison May et Baker Ltd de Londres ; l'éphédrine racémique, mise au point par la Maison Merk de Darmstadt, sous le nom d'*Ephétonine* ; enfin la *Sanédrine* (Rhône-Poulenc) ou éphédrine synthétique lévogyre, absolument identique au produit naturel, et dont la fabrication donne la mesure de l'état de développement scientifique auquel est arrivée l'industrie des produits pharmaceutiques.

Le grand succès toujours croissant de l'éphédrine dans la thérapeutique a suggéré la préparation et l'application de ses homologues. Une série de ces homologues, préparés par Hyde, Browning et Adams ⁽⁷⁾ sont substitués à l'azote, par des restes alcoylés autres que CH_3 . Une autre série comprend ceux dans lesquels le CH_3 , qui est fixé au carbone, est remplacé par d'autres groupements alcoylés : éthyle, propyle, butyle, etc.

Avant que les travaux de Hyde, Browning et Adams aient

(1) SPATH et GOHRING, *Montash. f. Chem.* **41** (1920), 319-338.

(2) S. KANAO, *J. Pharm. Soc. Jap.*, n° 540 (1927).

(3) MANSKE et JOHNSON, *J. Amer. Ch. Soc.*, **51** (1929), pp. 580 et 1906.

(4) A. SKITA, E. KEIL, *Zft f. angew. Chem.*, t. **42** (1929), p. 501-503.

(5) NAGAI et KANAO, *Ann. d. Chem.*, **470** (1929), 157-182.

(6) PAUL BOYER et JEANNE LÉVY, *Bull. Sc. pharmacolog.*, **35** (1928), 431-465.

été publiés, nous avons déjà préparé, comme nous l'avons dit, des homologues semblables de l'éphédrine dont la plupart ont été décrits dans le mémoire de ces auteurs ⁽¹⁾ ; toutefois ayant un peu modifié les méthodes qu'ils ont employées et ayant poussé plus loin les recherches sur l'un de ces corps, nous en donnerons la préparation dans la partie expérimentale du présent travail.

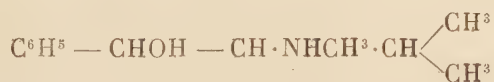
La constitution de l'éphédrine étant maintenant définitivement prouvée, non seulement la synthèse de cet alcaloïde a pu être réalisée grâce à diverses méthodes mais on a pu éclaircir, à l'aide de procédés très délicats, ses relations stéréochimiques ⁽²⁾.

Les deux homologues supérieurs de l'éphédrine dans lesquels le groupe alcoolique est placé en alpha par rapport au reste phénylique et où le groupe monométhylamine — paraissant nécessaire pour son action physiologique ⁽³⁾ — est en position bêta sont :

1) Le phényl- α -méthylaminopropyl-carbinol



2) Le phényl- α -méthylaminoisobutyl-carbinol



Chacune de ces deux bases a, comme l'éphédrine, deux atomes de carbone asymétriques avec une substitution différente, c'est pour cette raison qu'elles doivent exister sous six formes isomériques. Car il est évident que par racémisation d'un de ces deux systèmes asymétriques, l'autre restant stable, il se forme deux combinaisons qui ne peuvent pas être énantiomorphes, mais qui doivent être différentes par leur solubilité, leur point de fusion et leur pouvoir rotatoire, tandis que les autres propriétés chimiques doivent être absolument les mêmes.

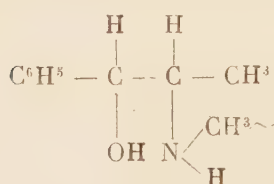
Nous avons donc ici simplement un exemple d'une diastéréo-

⁽¹⁾ HYDE, BROWNING et ADAMS, *J. Amer. Ch. Soc.*, **50** (1928), 2292.

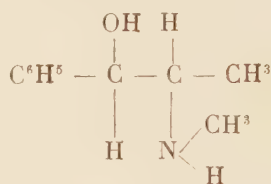
⁽²⁾ H. EMDE, *Helv. chim. Acta* (1929), **12**, p. 365-405.

⁽³⁾ E. FOURNEAU, *Préparation des médicaments organiques*, J. B Baillière, Paris (1924), p. 178.

mérie dans laquelle les deux isomères se distinguent par les positions occupés par le groupement méthylaminé et le groupement oxydrique. L'opinion de Manske et Johnson ⁽¹⁾ ainsi que celle de H. Emde sont que, dans l'éphédrine, le groupe OH et le groupe NHCH³ sont en position éloignée tandis que dans la pseudoéphédrine les deux groupes sont voisins. On peut représenter cette relation en reproduisant les deux racémates par des formules monomoléculaires de formes anti et syn



syn-forme
pseudo-éphédrine racémique



anti-forme
éphédrine-racémique

Ce phénomène explique très bien qu'on ne puisse effectuer le moindre changement dans la structure chimique de ces corps sans influencer leur pouvoir rotatoire, et en particulier on remarque, par exemple, dans le cas de l'éphédrine, une transposition de l'éphédrine droite en pseudo-éphédrine gauche (ou inversement) à la suite de plusieurs réactions chimiques.

Cette transposition peut bien s'expliquer quand on considère l'atome de carbone asymétrique qui porte le groupement oxydrique alcoolique, plus facilement inversible ; de nombreux cas de transformation de corps optiquement actifs par la fonction alcoolique sont en effet connus. D'ailleurs il a été récemment prouvé par H. Emde que dans le cas de la transformation, par HCl, PCI⁵ ou PBr⁵, de l'éphédrine gauche en ψ-éphédrine droite, c'est le groupe alcoolique qui subit une transposition ; Emde a pu, en effet, isoler l'α-phenyl-α-chloro-β-méthylamino-propane en effectuant une transposition par chauffage avec HCl concentré.

L'action pharmacologique des homologues supérieurs de l'éphédrine (racémates) étant plus faible que celle de l'éphédrine et paraissant diminuer avec le nombre croissant des

(1) MANSKE et JOHNSON, *J. Amer. Ch. Soc.*, **51** (1929), pp. 580 et 1906.

atomes de carbone de la chaîne latérale (1,²), nous nous sommes bornés à isoler les deux formes racémique de l'homologue le plus proche de l'éphédrine : le méthyl-amino-propyl-phénylcarbinol. Faute de matière première nous avons seulement dédoublé un de ces deux racémates en ses formes optiquement actives.

Une comparaison de ces deux corps optiquement actifs avec la Sanédrine (éphédrine gauche synthétique) a montré que l'éphédrine est manifestement plus active que son homologue supérieur méthylé dans la chaîne latérale.

Des deux isomères, le produit gauche est le plus actif, il semble donc que ce soit la règle dans le groupe de l'éphédrine (adrénaline, éphédrine et l'homologue de cette dernière).

		Hypertension		Durée	
Ephédrine naturelle.....	0,0005	2,1 cm. Hg	58"		
α -phényl- β -méthyl-amino-butanol droit.	0,00055 ⁽³⁾	0,6 »	24"		
Isomère gauche.....	0,00055	0,8 »	32"		

Dans le but d'élargir nos connaissances, dans la série de l'éphédrine, sur les relations qui existent entre l'action physiologique et la constitution chimique, nous avons encore préparé un autre isomère de l' α -phényl- β -méthyl-amino-butanol dans lequel le groupe oxhydryle alcoolique est en position 3 par rapport au groupe phényle ; c'est :



De cet homologue de l'éphédrine nous avons aussi préparé le dérivé diméthylaminé :



La synthèse de ces amino-alcools a été effectuée en réduisant les monométhyl- et diméthyl-aminocétone obtenues respecti-

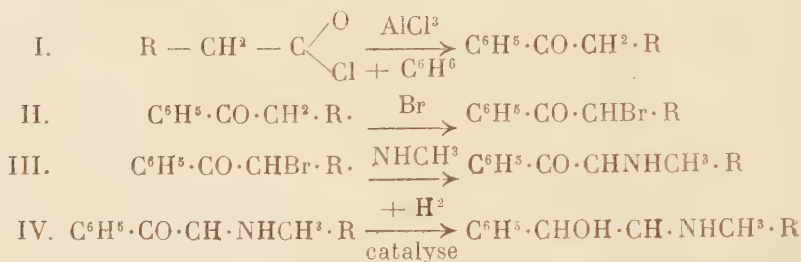
(¹) Paul BOYER et Jeanne LÉVY, *Bull. Sc. pharmacolog.*, **35** (1928), 431-465.

(²) HYDE, BROWNING et ADAMS, *J. Amer. Ch. Soc.*, **50** (1928), 2292.

(³) à nombre égal de molécules, 0,0005 gr. d'éphédrine correspondent à 0,00055 gr. de l'homologue supérieur.

vement par action d'une solution benzénique de monométhyl- ou de diméthylamine sur les α -bromocétones.

Le schéma suivant montre toutes les phases de la préparation de l'un de ces amino-alcools :



Les méthodes employées pour la synthèse sont connues et on ne rencontre pas de difficultés dans la préparation des produits intermédiaires. Mais ayant obtenu ainsi des corps nouveaux, ou ayant modifié la préparation de corps déjà connus en vue d'obtenir de meilleurs rendements, nous en avons donné la préparation dans la Partie expérimentale.

Pour la réduction catalytique nous avons utilisé le noir de platine préparé à froid ⁽¹⁾ par action de la soude sur une solution aqueuse de chlorure de platine en présence de formol. Ce catalyseur a donné, dans la préparation de l'éphédrine, l'éphédrine racémique pure presque exempte de pseudo-éphédrine, alors qu'avec le palladium la proportion de la pseudo-éphédrine ⁽²⁾ est plus forte. Avec l'homologue supérieur c'est également la forme correspondante à l'éphédrine qui domine ; toutefois nous avons pu isoler des eaux-mères une petite quantité de substance correspondant à la pseudo-éphédrine.

Pour transformer l' α -méthylaminopropyl-phényl-carbinol, obtenu comme il est décrit ci-dessus, en son isomère correspondant à la pseudo-éphédrine, on traite à chaud le chlorhydrate par HCl à 25 %. La transposition est incomplète car il se forme un équilibre correspondant à environ 50 % de chaque isomère, comme c'est le cas pour l'éphédrine.

⁽¹⁾ O. LOEW, *Ber. d. deutsch. chem. Ges.* (1890), **23**, p. 289.

⁽²⁾ A. EBERHARD, *Arch. d. Pharm.* (1917), **255**, 140.

Nous avons effectué nos essais de transposition avec la forme racémique, car nous n'avons eu à notre disposition qu'une très petite quantité de la base dédoublée, ce qui a rendu plus malaisée la preuve de la présence d'une forme épimère correspondant à la pseudo-éphédrine ; il est en effet plus facile d'observer le changement du pouvoir rotatoire que de séparer les deux isomères racémiques par recristallisations.

Après le chauffage avec ClH à 25 %, nous n'avons pas réussi à isoler la forme pseudo à l'état pure par recristallisation directe des chlorhydrates. Mais, en passant par les picrates, nous avons pu en isoler deux bien différents dont l'un est le même que celui de l'amino-alcool pur ($F = 168^{\circ}$) qui domine après l'hydrogénation et dont l'autre, d'un jaune plus clair, et de forme cristalline différente ($F. = 149^{\circ}$) ressemble au picrate provenant de l'amino-alcool isolé des eaux-mères de l'hydrogénation.

En résumé, l'hydrogénation de l'amino-cétone fournit deux bases, et on obtient également ces deux bases en traitant l'une d'elles par l'acide chlorhydrique.

Dans le cas de l'éphédrine, la forme racémique a été dédoublée par l'acide tartrique S. Kanao (¹). Déjà Späth (²) avait préparé par voie de synthèse les formes optiquement actives en dédoublant la pseudo-éphédrine, avec l'acide tartrique droit et en transformant ensuite ces pseudo-éphédrines actives en éphédrines gauche et droite au moyen de l'acide chlorhydrique.

Tout récemment les usines de l'I. G. Farbenindustrie (³) ont pris un brevet pour dédoubler l'éphédrine synthétique par l'acide tartrique gauche. Manske et Johnson (⁴) n'y sont pas parvenus, pas plus par cet acide que par l'acide camphosulfonique droit, mais le dédoublement par l'acide mandélique leur a donné facilement les antipodes optiques.

Nous avons voulu essayer également l'acide tartrique dans notre cas. Malgré des essais très nombreux de dédoublement de l' α -méthylamino-propyl-phényl-carbinol avec l'acide tartrique

(¹) KANAŌ, *J. Pharm. Soc. Jap.*, n° 540 (1927).

(²) SPATH et GOHRING, *Monatsh. f. Chem.*, **41** (1920), 319-338.

(³) BRIT. 297-385 (1927), *Chem. Abstr.* (1929), t. **23**, p. 2724.

(⁴) MANSKE et JOHNSON, *J. Amer. Ch. Soc.*, **51** (1929), pp. 580 et 1906.

droit et gauche nous n'avons pas réussi à avoir les isomères optiquement actifs.

Un acide avec lequel on arrive très facilement à dédoubler l'éphédrine a été préparé par E. Fourneau et V. Nicolitch ⁽⁵⁾ : c'est l'acide phénylméthyl-glycineamide arsinique (droit et gauche). Nous l'avons appliqué au dédoublement de notre base ; l'essai a été des plus satisfaisants.

2. — PRÉPARATIONS

I. — Préparation de l' α -méthylaminopropyl-phényl carbinol :

1. — *Phényl-propyl cétone* $C^6H^5.CO.C^3H^7$. — Dans un ballon d'un litre, muni d'un réfrigérant à reflux et d'un tube de dégagement, on mélange 400 grammes de benzène sec avec 106 grammes de chlorure de butyryle ; on y ajoute, peu à peu, à la température ordinaire, 160 grammes de chlorure d'aluminium pulvérisé. Le liquide se colore en rouge foncé. De temps en temps on agite le ballon. On abandonne une heure à basse température, puis on chauffe jusqu'à 50° pendant une heure. Verser avec précaution sur de l'eau glacée et décanter. Laver deux fois à l'eau pure, puis à l'eau contenant un peu de carbonate de soude, et encore une fois à l'eau. On sèche sur du sulfate de soude et on distille. Recueillir ce qui passe entre 215° et 225° sous pression ordinaire, ou dans le vide entre 113 et 115° sous 17 millimètres. Rendement 60 à 65 % de la théorie.

2. — α -bromopropyl-phényl-cétone $C^6H^5.CO.CHBr.CH^2.CH^3$. — Même appareil que pour la préparation de la cétone précédente. On dilue 75 grammes de cette dernière dans 300 cm^3 de benzène, puis on fait couler, goutte à goutte, à la température ordinaire, 80 grammes de brome. Pour dégager le HBr libéré on fait passer un courant de CO^2 dans la liqueur. Quand presque toute la quantité de brome calculée a réagi, on chauffe progressivement le liquide jusqu'à la température du bain-marie. On distille le

(5) E. FOURNEAU et V. NICOLITCH, *Bull.* (4), **43** (1928), 1232-1264.

benzène au bain-marie, à la pression ordinaire, puis on fractionne le résidu dans le vide. Dès que le benzène est complètement chassé, la première goutte du distillat devient en quelques secondes d'un bleu de cobalt très limpide, puis vire au vert-bleu ; la suite passe jaune très pâle et se colore dans le ballon en vert bleuté. Recueillir ce qui passe à 154° sous 23 millimètres (ou à 163° sous 63 millimètres). Rendement presque quantitatif : 95-98 % de la théorie.

La cétone bromée est un liquide huileux, légèrement jaunâtre, qui passe au vert. La vapeur irrite vivement les yeux. Cette cétone bromée a été préparée par A. Collet ⁽¹⁾ par action du chlorure d' α -bromo-butyl sur le benzène en présence de chlorure d'aluminium.

3. — *Condensation de la cétone bromée avec la mono-méthylamine* $C^6H^5.CO.CH.NHCH^3.CH^2.CH^3$. — On mélange dans un flacon fermé par un bouchon de verre, 22,7 gr. de cétone bromée et 9,3 gr. de monométhylamine (en solution benzénique à 8 à 10 %). On met le flacon dans une capsule remplie d'eau glacée, le début de la réaction pouvant être assez violent. On abandonne ensuite à la température ordinaire pendant 24 heures. On essore le bromhydrate de méthylamine et on distille au bain-marie environ la moitié du benzène. On ajoute au filtrat un égal volume d'eau et on acidifie par HCl à 20 % en ayant soin de bien refroidir avec de la glace. Extraire deux ou trois fois avec de l'éther les combinaisons neutres. Libérer la base contenue dans la couche aqueuse par du carbonate de soude, toujours en refroidissant, et en présence d'éther. On extrait 3 fois à l'éther, on sèche sur CO^3K^2 et CO^3Na^2 et on précipite le chlorhydrate par un petit excès d'une solution étherée de HCl en refroidissant. Essorer, laver à l'éther, sécher. Rendement en produit brut : environ 70 %.

Dissoudre le chlorhydrate de la cétone aminée dans deux fois son poids d'alcool absolu bouillant. Traiter la solution alcoolique chaude par un peu de noir animal et filtrer. Le chlorhydrate de la méthylaminopropyl-phényl-cétone précipite dans le filtrat,

(1) COLLET, *Bull.* (3), 15, p, 1100.

sous forme de poudre blanche cristalline. F. 192-193°. Recristallisée dans l'acétone : F = 194°.

Dosage du chlore :

0,1960 gr. de subst. corr. à 9,15 cm ³ n/10 AgNO ³ ..	16 55 % Cl
Calculé pour C ¹⁴ H ¹⁵ ON ; HCl.....	16,60 % Cl

Le *picrate* cristallise (petite aig. jaunes) en faisant agir à froid une solution saturée d'acide picrique, sur une solution aqueuse de chlorhydrate de l'amino-cétone. Recristallisation dans l'alcool dilué : beaux prismes jaunes F = 133°.

4. — *Réduction catalytique de la méthylaminopropyl-phényl-cétone* C⁶H⁵.CHOH.CH.NHCH³.CH².CH³. — On dissout, dans une fiole à essorer, 5 grammes du chlorhydrate de l'aminocétone dans 100 cm³ d'alcool absolu. On remplace l'air de la fiole par CO², on ajoute 3 grammes de noir de platine préparé par le procédé de O. Loew ⁽¹⁾ et on chasse ensuite l'acide carbonique par l'hydrogène.

On agite à la température ordinaire avec l'hydrogène sous une pression d'une atmosphère et demie. Après environ 3 heures la quantité théorique d'hydrogène est absorbée. On ajoute de l'alcool jusqu'à ce que tout soit dissous, puis on essore le noir de platine. Evaporer à 1/4-1/5 du volume au bain-marie et laisser refroidir.

Le chlorhydrate de l'amino-alcool cristallise. On l'essore et on précipite le reste par l'éther, dans les eaux-mères. Rendement en produit brut : 60 % de la théorie. Recristallisé dans un peu d'alcool, puis ensuite dans un mélange d'alcool et d'acétone, le chlorhydrate apparaît en petits prismes incolores, très solubles dans l'eau et l'alcool ; très peu solubles dans l'acétone, insolubles dans l'éther et le chloroforme. Après plusieurs recristallisations le chlorhydrate fond à 201-202°.

Dosage du chlore :

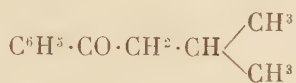
0,2016 gr. de subst. corr. à 9,35 cm ³ n/10 AgNO ³ ..	16,44 % Cl
Calculé pour C ¹⁵ H ¹⁷ ON ; HCl.....	16,46

(1) *Loc. cit.*

Le *picrate* est obtenu de la façon déjà indiquée pour l'aminocétone. Recristallisé dans l'alcool à 50 %. Beaux prismes jaune foncé. F. = 168°.

II. — Préparation de l' α -méthylamino-isobutylphényl-carbinol.

1. — Isovalérylphénone



AlCl^3 pulvérisé..... 140 »

Benzène sec 250 »

Au mélange de 121 grammes de chlorure d'isovaléryle et de 250 grammes de benzène sec on ajoute, peu à peu, 140 grammes de chlorure d'aluminium. Le liquide se colore en rouge foncé. On le chauffe alors pendant une heure à 50° et on le verse ensuite sur de la glace additionnée de 50 cm³ d'HCl concentré. Abandonner quelques heures, puis décanner. Laver deux fois à l'eau distillée, puis avec de l'eau contenant un peu de soude, et enfin de nouveau à l'eau. Sécher sur du sulfate de soude et fractionner. Recueillir ce qui passe à la pression ordinaire entre 225 et 235°. On obtient un liquide jaunâtre qui se colore en vert à la longue. Rendement 62 %.

2. — Bromuration de la cétone



On dilue 81 grammes de la cétone dans 400 grammes de benzène et on y verse peu à peu, par une ampoule, 80 grammes de brome ; on fait passer un courant de CO² pour le dégagement de HBr. Maintenir la température à 40° pendant toute la réaction. Chauffer ensuite pendant une heure à 70-80° jusqu'à ce que HBr ait cessé de se dégager. Distiller le benzène au bain-marie et fractionner le résidu sous pression réduite. Recueillir la portion entre 145-155° sous 20 millimètres. Huile

verdâtre qui cristallise en refroidissant. Rendement 85 % de la théorie. Recristalliser dans l'alcool à 90°. On obtient la cétone bromée en aiguilles incolores de F. = 52°.

Nous n'avons pas encore trouvé dans la littérature chimique la description de cette cétone, dont l'analyse nous a donné les résultats suivants :

0,2180 gr. subst. corr. à 9.10 cm ³ N/10 AgNO ³	33,3 % Br
Calculé pour C ¹¹ H ¹³ OBr	33,2

3. — *Condensation de la cétone bromée avec la méthyl amine.*



On mélange dans une fiole fermée par un bouchon de verre 24,1 gr. de la cétone bromée (= 1/10 mol.) et 9,3 gr. de mono-méthylamine en solution benzénique. Opérer comme dans le cas précédent. La condensation est terminée après 48 heures. Rendement en chlorhydrate (produit brut) : 51 %. Le chlorhydrate recristallisé dans l'alcool et dans un mélange d'alcool et d'acétone se dépose sous forme de lamelles incolores de F. = 211° (décomposition).

Dosage du chlore :

0,1976 gr. de subst. corr. à 7,75 cm ³ n/10 AgNO ³ ..	15,62 % Cl
Calculé pour C ¹² H ¹⁷ ON · HCl	15,58

Le *picrate*, recristallisé dans l'alcool dilué, donne de beaux prismes jaune clair F. = 144°.

4. — *Réduction catalytique de l'amino-cétone en amino-alcool.*



On dissout dans une fiole à essorer, 8 grammes du chlorhydrate dans 160 cm³ d'alcool à 96°. On y ajoute 4 grammes de noir de platine. On opère de la façon déjà décrite pour la préparation du 1-phényl-2-méthylamino-butanol-(1) avec le noir de platine. Après 6 heures la quantité d'hydrogène calculée est absorbée. On obtient 5,2 gr. du chlorhydrate pur en prismes ou plaques incolores. F. = 252°.

Dosage du chlore (Volhard) :

0,2002 gr. de subst. corr. à 8,75 cm ³ n/10 AgNO ₃ ..	15,49 % Cl
Calculé pour C ¹² H ¹⁸ ON·HCl	15,44

Le *picrate* cristallise en prismes jaune foncé. F. = 133°.

III. — Préparation du 2-benzyl-2-diméthylamino-isopropanol.

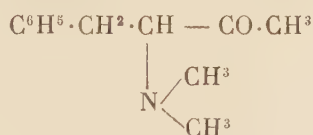
1. — α -bromobenzylacétone

Benzylacétone (P. M. = 148).....	50 grammes
Brome.....	54 »
Benzène sec	250 cm ³

La bromuration se fait avec une grande facilité à la température ordinaire. La méthode employée est la même que pour les autres bromocétone déjà décrites.

La bromobenzylcétone distille entre 155 et 160° sous 30 millimètres. Rendement 81 % de la théorie.

2. — 2-benzyl-2-diméthylamino-acétone



Pour éviter les difficultés de manipulation de la bromobenzylacétone, qui est un corps très lacrymogène, on traite directement le dérivé bromé sans le distiller. On y ajoute 2 fois la quantité théorique de diméthylamine en solution benzénique à 34 %, Abandonner 24 heures. Essorer le bromhydrate de diméthylamine ; évaporer une partie du benzène puis reprendre par l'acide dilué. La solution acide, lavée à l'éther pour extraire les combinaisons neutres, est traitée par le noir animal. Libérer la base par le carbonate de soude et extraire à l'éther. Chasser l'éther et transformer la base à nouveau en chlorhydrate. La solution aqueuse, décolorée par le noir animal, est évaporée à sec dans le vide. Le résidu huileux est fortement coloré ; le reprendre par l'acétone et l'abandonner dans un dessiccateur.

Essorer. Laver plusieurs fois sur le filtre avec un mélange d'acétone et d'éther (2 parties d'acétone, 1 partie d'éther). On obtient 35 grammes de produit brut (= 46 % de la théorie). Pour purifier ce chlorhydrate il faut le faire recristalliser 2 à 3 fois dans l'acétone.

Belles aiguilles, très solubles dans l'eau et l'alcool, peu solubles dans l'acétone, insolubles dans l'éther et l'éther acétique. $F = 173^{\circ}$. La base libre distille vers 169° sous 20 millimètres (décomposition).

Analyse du chlorhydrate :

0,1942 gr. de subst. corr. à $8,4 \text{ cm}^3 \text{ } n/10 \text{ AgNO}_3 \dots$	15,22 % Cl
Calculé pour $\text{C}^{12}\text{H}^{17}\text{ON} \cdot \text{HCl} \dots \dots \dots$	15,58

L'iodométhylate a été préparé en faisant agir l'iodure de méthyle sur la base libre. Cristaux blancs.

Dosage de l'iode :

0,2098 gr. de subst. corr. à $6,35 \text{ cm}^3 \text{ } n/10 \text{ AgNO}_3 \dots$	38,41 % I
Calculé pour $\text{C}^{12}\text{H}^{20}\text{ONI} \dots \dots \dots$	38,11

Le *picrate* recristallisé dans l'eau est obtenu en fines aiguilles jaunes. $F. = 142^{\circ}$.

3. — 2-benzyl-2-diméthylamino-isopropanol.



Catalyseur : noir de platine. La réduction se fait par la méthode décrite plus haut pour la méthylaminopropylphényl cétone.

En partant de 8 grammes de base d'aminocétone, on obtient 6,5 gr. de chlorhydrate de l'aminoolcool (65 % de la théorie). Le produit, recristallisé dans un mélange d'acétone et d'alcool absolu, donne des cristaux incolores, presque insolubles dans l'acétone, très solubles dans l'alcool. $F. = 177^{\circ}$.

Le chlorhydrate du *dérivé benzoylé* $\text{C}^{19}\text{H}^{23}\text{O}^2\text{N}$, HCl, se prépare en faisant agir le chlorure de benzoyle sur la base en milieu benzénique. Faire recristalliser dans un mélange d'acétone et d'alcool. $F. = 182^{\circ}$.

Dosage de chlore :

0,1533 gr. de subst. corr. à $4,55 \text{ cm}^3 \text{ } n/10 \text{ AgNO}_3 \dots$	10,52 % Cl
Calculé pour $\text{C}^{19}\text{H}^{23}\text{O}^2\text{N}, \text{HCl} \dots \dots \dots$	10,63

L'*iodométhylate* obtenu par l'action de l'iodure de méthyle sur la base, cristallise dans l'acétone en longues aiguilles blanches. F. = 191°.

Le *picrate* cristallise dans l'eau. Longues aiguilles jaunes. F. = 120°.

IV. — Préparation de la 2-benzyl-2-méthylamino acétone



1. — On obtient cette *aminocétone* par action de la monométhylamine sur la *a*-bromobenzylacétone. On opère de la même façon que dans le cas de la diméthylamine, c'est-à-dire qu'on prend deux fois la quantité théorique de monométhylamine en solution benzénique à 10 %. Après 24 heures on essore le bromhydrate de méthylamine. On évapore un peu de benzène et on reprend le tout par l'acide chlorhydrique dilué en refroidissant par de la glace. Une grande partie du produit ne se dissout pas dans l'acide et la couche aqueuse se colore en rouge foncé. Il faut la décolorer plusieurs fois par le noir animal pour obtenir une solution jaunâtre. On libère ensuite la base par le carbonate de soude et on l'extrait à l'éther. Chasser l'éther au bain-marie et transformer la base en chlorhydrate. Décolorer la solution aqueuse du chlorhydrate et évaporer à sec dans le vide. Le résidu huileux très foncé est repris par de l'acétone et traité comme le produit de la condensation avec la diméthylamine. Après 3 ou 4 recristallisations on obtient des aiguilles incolores de F. = 146°. Rendement 14 % de la théorie. La base libre distille vers 150° sous 20 millimètres (décomposition).

Analyse du chlorhydrate :

0,2000 gr. de subst. corr. à 9,4 cm ³ n/10 AgNO ³ 8..	16.66 % Cl
Calculé pour C ¹¹ H ¹⁶ ON · HCl.....	16,60

Par l'action de l'iodure de méthyle on obtient l'*iodométhylate* identique à celui obtenu à partir du produit diméthylaminé.

Le *picrate* cristallise dans l'eau en tablettes brillantes. F. = 162.

2. — Réduction en 2-benzyle-2-méthylamino-isopropanol



La réduction se fait d'après la méthode décrite pour l' amino alcool diméthylaminé. Le rendement est de 60 % environ. Le chlorhydrate est obtenu en cristaux incolores de F. = 147°.

L'*iodométhylate* est identique à celui obtenu à partir du produit diméthylaminé.

Le *picrate* cristallise dans l'eau. Cristaux jaunes F. = 145°.

3. -- TRANSFORMATION DU 1-PHÉNYL-2-MÉTHYLAMINO BUTANOL (1) EN ISOMÈRE DIASTÉRÉOMÈRE

4 grammes du chlorhydrate de l' α -phényl- α -oxy- β -méthylamino butane sont chauffés à 100°, pendant 12 heures dans un tube scellé, avec 40 grammes de HCl à 25 %. Après 12 heures le contenu du tube est devenu jaunâtre et tout est dissous. On évapore dans le vide à sec, au bain-marie, puis on reprend le résidu par l'acétone et quelques gouttes d'alcool absolu. Une première cristallisation a fourni 1 gramme du chlorhydrate non transformé (F. = 198°) dont la base fond aussi à 92°. Comme plus rien ne se séparait dans les eaux mères, nous les avons évaporées à sec dans le vide ; le résidu brun a été ensuite repris par de l'eau, traité par du noir animal et filtré. La solution est évaporée de nouveau à sec et reprise par un mélange d'acétone et d'alcool. Après 2 cristallisations on obtient une substance (0,7 gr.) de F. = 138° (pas net). Le point de fusion après mélange avec le chlorhydrate précédent (F. = 198°) ne s'abaisse pas. La base libérée du chlorhydrate (F. = 138°), fond à 65°, et le mélange avec la base fondant à 92°) fond aussi à 65°. Il est donc évident qu'après la première cristallisation d'une partie du chlorhydrate non transformé, nous avons toujours obtenu un mélange des deux isomères. D'autres cristallisations de cette solution ont toutes montré le même phénomène.

Pour isoler les deux isomères évidemment présents, nous avons transformé les chlorhydrates en *picrates*. En voulant recristalliser les *picrates* dans l'alcool dilué, il s'est séparé un

de ces picrates à l'état huileux dans la couche inférieure, tandis que l'autre picrate cristallisait dans la couche supérieure sous forme de paillettes rhomboédriques, jaune citron (F. = 149°). Le point de fusion du mélange de ce picrate avec celui qui fond à 168° est plus bas que chacun des deux 136-137°. Le produit huileux, repris par l'alcool dilué à chaud et amorcé (F. 168°) cristallise en prismes jaune foncé fondants à 168°. C'est donc le picrate de la base mise en œuvre.

En préparant le picrate du chlorhydrate qui était resté dans les eaux-mères de la cristallisation après la réduction catalytique, nous avons remarqué qu'il avait un point de fusion de 149° qui ne s'abaissait pas lorsqu'on le mélangeait avec le picrate provenant de l'essai de transformation.

Nous avons mis en liberté la base du chlorhydrate de ces eaux-mères et nous l'avons fait recristalliser dans l'éther et l'éther de pétrole jusqu'à point de fusion constant : 81°. Le mélange des deux bases fond à 64-65°. Il est donc prouvé que nous avons ici deux corps bien différents.

En titrant la base avec HCl $n/10$ nous avons obtenu le chlorhydrate pur :

0,263 gr. de la base corr. à	14,7 cm. ³ $n/10$ HCl
Calculé pour $C_{11}H_{17}ON$	14,7

Recristallisé dans l'acétone, ce chlorhydrate se dépose sous forme de belles plaques rhombiques (F. 145°). Le point de fusion du mélange avec le produit (F. 201°) s'abaisse de 8-10° au-dessous de 145°.

Dans le tableau suivant nous avons groupé les phénomènes observés établissant la preuve de la présence des deux isomères.

	Points de fusion			Cristaux		Couleurs	
	forme I	forme pseudo.	mélange	forme I	forme pseudo	forme I	forme pseudo
Base	92°	81°	64°	aiguilles	aiguilles	incolores	incolores
Chlorhydrate	201	145	133	prismes	plaques	incolores	incolores
Picrate	168	149	136	prismes	paillettes	jaune foncé	jaune citron

Bien que nous ayons préparé l'amino alcool d'après le procédé avec lequel on n'obtient que de l'éphédrine sans pseudo-éphédrine, nous pensons qu'il doit se former ici les isomères correspondants, c'est-à-dire celui où le groupe OH et le groupe NHCH^3 se trouvant en position éloignée, et dans la deuxième forme (obtenue dans les eaux-mères) appelée pseudo-forme, où les groupes se touchent.

4. — DÉDOUBLEMENT DU 1-PHÉNYL-2-MÉTHYLAMINO-BUTANOL-(1) EN ANTIPODES OPTIQUES

1. — Essais de dédoublement à l'aide de l'acide tartrique.

Les premiers essais de dédoublement de l'amino-alcool en ses isomères optiquement actifs ont été effectués à l'aide des acides tartriques droit et gauche ; malgré des tentatives très nombreuses nous n'avons pas réussi à obtenir par ce moyen les antipodes optiques. Ni les changements de solvants (nous avons essayé l'eau, l'alcool éthylique, l'alcool méthylique) ni les changements de concentrations, de température de cristallisation, ne nous ont fourni les résultats cherchés : toujours les tartrates des deux formes se sont séparés en même temps.

2. — Dédoublement par l'acide phényl-méthyl-glycineamide arsinique droit.

La base racémique, isolée et séchée, a été dissoute dans l'eau, mélangée avec la quantité équimoléculaire d'acide phényl-méthyl-glycineamide arsinique droit, avec lequel le sel de la base gauche cristallise en premier. Dans les eaux-mères on obtient l'inverse optique.

7,5 gr. de chlorhydrate du 1-phényl-2-méthylamino-butanol-(1) sont dissous dans très peu d'eau. On libère la base de cette solution par une solution concentrée de carbonate de soude jusqu'à ce que la solution ne se trouble plus lorsqu'on ajoute un petit excès de ce carbonate. On extrait la base à l'éther et on sèche les solutions étherées sur du sulfate de soude.

Les solutions étherées sont recueillies dans un ballon taré. On distille l'éther. La base reste dans le ballon à l'état huileux

mais elle cristallise bientôt, le ballon étant mis dans un dessiccateur. On obtient 5,768 gr. de la base libre fondant à 92°. Pour neutraliser cette quantité de base (P. M. = 179) il faut 9,280 gr. de l'acide de la méthyl tryparsamide (P. M. = 288).

Dans le ballon contenant le phénylméthylaminobutanol on introduit alors les 9,280 gr. d'acide droit et 90 cm³ d'eau. On chauffe jusqu'à ébullition et tout se dissout facilement. Filtrer, laisser refroidir très lentement, d'abord au bain-marie, puis dans la glacière pendant la nuit. Le lendemain la cristallisation commence quelques heures après avoir gratté avec un agitateur. Abandonner de nouveau pendant 24 heures dans la glacière, puis essorer, laver avec un peu d'eau froide et sécher dans le vide sulfurique. Cette première cristallisation a donné 2,433 gr., soit 16 % de la totalité du sel au lieu de 7,424 gr. (50 %).

Ces 2,433 gr. de sel ont été dissous dans 50 cm³ d'eau pour déterminer le pouvoir rotatoire (tube de 2 décimètres):

$$\alpha = -10'; \quad (\alpha)_D^{25} = \frac{-10' \cdot 100}{2 \cdot 4,688} = -1^{\circ}43'.$$

Ce pouvoir rotatoire lévogyre prouve que la base a été doublée par la formation du sel de la base gauche-acide droit, car l'acide employé a un pouvoir rotatoire de + 15°. De ce sel on libère la base par du carbonate de soude et on l'extrait par l'éther. Dans la solution aqueuse très alcaline on précipite l'acide de la méthyl-tryparsamide par HCl jusqu'à acidité au Congo. On récupère ainsi l'acide phényl-méthyl-glycine amide arsinique droit presque en totalité. L'éther chassé, la base cristallise aussitôt en aiguilles fines, fondant entre 42 et 43°. Le chlorhydrate cristallise en prismes minces qui fondent à 228°.

0,370 gr. de ce chlorhydrate ont été dissous dans 20 cm³ d'eau. Cette solution donne dans le tube de 2 décimètres :

$$\alpha = -1^{\circ}10' \quad (\alpha)_D^{25} = \frac{1^{\circ}10' \cdot 100}{2 \cdot 1,85} = -31^{\circ}32'.$$

Recristallisé dans l'eau, son point de fusion monte jusqu'à 236-237°, et le pouvoir rotatoire, pris dans le tube de 2 déci-

mètres en solution à 0,311 gr. pour 20 cm³ d'eau donne une déviation de 1°09' à gauche :

$$(\alpha)_D^{25} = \frac{-1^{\circ}09' \cdot 100}{2 \cdot 1,555} = -36^{\circ}59'$$

qui est presque le même que celui de l'éphédrine.

Recristalliser de nouveau dans un mélange d'alcool et d'acétone : le point de fusion ne monte plus (F. 236°), et le pouvoir rotatoire reste constant. 0,264 gr. de chlorhydrate dissous dans 20 cm³ d'eau donne, dans le tube de 2 décimètres, une déviation de 59' à gauche :

$$(\alpha)_D^{25} = \frac{-59' \cdot 100}{2 \cdot 1,320} = -37^{\circ}14'.$$

Le chlorhydrate de la base gauche cristallise en beaux prismes incolores. La base libre forme de petites aiguilles fines. F. 43°.

Evaporer ensuite dans le vide les eaux-mères du sel de la base-acide méthyle-tryparsamide jusqu'à un volume de 45-50 cm³. Mettre dans la glacière pendant une nuit. On obtient encore 2,9 gr. de sel d'acide droit-base gauche, qu'on traite de la même façon que ci-dessus.

Une troisième évaporation jusqu'à un volume de 35 cm³ environ ne donne que très peu de cristaux. En tout nous avons obtenu 5,4 gr. de sel au lieu de 7,5, soit 36 % au lieu de 50 % de la totalité du sel.

Mettre alors de nouveau les eaux-mères sous une grande cloche dans le vide sulfurique et abandonner jusqu'à ce qu'un précipité considérable se soit formé. Rendement 3,8 gr. Il y a donc un excès de 1,8 gr. du sel de l'acide droit-base gauche et cette cristallisation ne peut pas être considérée comme doublée.

Dans les eaux-mères, libérer la base qu'on extrait par l'éther. Chasser l'éther au bain-marie, puis neutraliser avec de l'acide chlorhydrique dilué (n/10). Précipiter des eaux-mères l'acide phénylméthyl-glycine-amide arsinique droit par HCl, comme cela a été décrit précédemment. La solution du chlorhydrate de 1-phényl-2-méthylamino-butanol-(1) droit est traitée par le noir animal et évaporée dans le vide. Le chlorhydrate cristallise en beaux prismes incolores avec un point de fusion de 230°.

Une solution de 0,4170 gr. dans 20 cm³ d'eau donne au polarimètre (tube de 2 décimètres) une déviation de + 1°27' à droit, d'où :

$$(\alpha)_{\text{D}}^{25} = \frac{+ 1^{\circ}27' \cdot 100}{2 \cdot 2,085} = + 34^{\circ}46'.$$

Recristalliser deux fois dans l'alcool absolu : le point de fusion monte jusqu'à 236° et le pouvoir rotatoire ne change plus après la deuxième cristallisation.

0,347 gr. de chlorhydrate ont été dissous dans 20 cm³ d'eau. Cette solution donne, dans un tube de 2 décimètres une déviation de 1°16' :

$$(\alpha)_{\text{D}}^{25} = \frac{+ 1^{\circ}16' \times 100}{2 \times 1,735} = + 36^{\circ}30'.$$

CHAPITRE II

HOMOLOGUES ET ISOMÈRES DE LA NOVOCAINE, DE LA STOVAINE ET DÉRIVÉS ANESTHÉSQUES ÉTUDES DES PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET PHYSIOLOGIQUES

1. — PARTIE THÉORIQUE

La découverte de la constitution de la cocaïne, grâce aux travaux classiques de Liebermann, Ladenburg, Merling, et surtout à ceux de Willstätter, a ouvert la voie aux anesthésiques locaux synthétiques qui ont pris depuis une très grande importance.

On a ainsi trouvé que l'action anesthésique de la cocaïne est due à l'éthérification de la fonction alcoolique par l'acide benzoïque. A la suite d'études approfondies, on a mis en évidence que presque tous les éthers-sels des acides aromatiques avec les animo-alcools ont une action anesthésique plus ou moins grande ⁽¹⁾. C'est pourquoi on a préparé, à l'aide d'acides aromatiques, un nombre considérable d'éthers-sels d'amino-alcools dont beaucoup ont montré des propriétés anesthésiques précieuses.

Mais bien qu'on ait déjà accumulé beaucoup d'observations sur les anesthésiques locaux, le sujet est loin d'être épuisé.

(1) E. FOURNEAU, *J. Pharm. et Chim.*, 7^e série, t. 2 (1910), p. 57.

Dans le présent travail nous avons essayé d'étudier, l'influence des différentes positions que peut occuper un groupement aminé dans le noyau benzénique des éthers-sels des acides ortho-, meta- et para-aminoben-zoïques des amino-alcools.

Nos recherches ont porté principalement sur les dérivés de ceux des anesthésiques locaux du type de la novocaïne, de la stovaine et de leurs homologues, dont la préparation n'est pas encore décrite dans la bibliographie. Parmi ces homologues nous en avons trouvé certains qui ont même une action anesthésique supérieure à celle des corps de la même série utilisés couramment. Un de nos buts était d'ailleurs de trouver un homologue de la stovaine possédant les propriétés remarquables de cet anesthésique mais dont les sels, grâce à la grande basicité de la base, n'auraient plus la faible action irritante de la stovaine.

Un premier travail, qui portait sur l'influence des groupements aminés substitués dans le noyau, a été publié par Julius von Braun et G. Kirschbaum ⁽¹⁾. Ces auteurs ont fixé sur l'azote de la novocaïne un noyau benzénique ; il en est résulté un abaissement tel de la basicité de ces corps que les sels étaient franchement acides. C'est pourquoi von Braun a fixé sur le noyau, dans différentes positions, des groupements aminés, et il a obtenu cette fois des corps suffisamment basiques et qui sont même plus anesthésiques que la novocaïne.

Une autre publication se rapprochant davantage de notre travail, est due à Harvey C. Brill ⁽²⁾ qui a préparé les éthers-sels des alcools éthylique, propylique, butylique et allylique avec un acide benzoïque dans lequel il y a un ou deux groupements aminés en positions différentes. Il se trouve que, dans son cas, les combinaisons avec un groupement aminé en position para et les combinaisons diaminées en positions 3, 5, sont les plus actives. Les combinaisons ortho- et meta-substituées le sont beaucoup moins, et le corps diaminé en position 2, 4 n'a seulement qu'une très faible action.

⁽¹⁾ Julius von BRAUN et G. KIRSCHBAUM, *Ber.*, **51** (1918), 1654.

⁽²⁾ HARVEY C. BRILL, « Esters of aminobenzoic acids », *Amer. Ch. Soc.*, **43**, p. 1320.

Mais la preuve qu'on ne peut pas généraliser ces résultats a déjà été montrée par M. Tiffeneau et E. Fourneau ⁽¹⁾ qui, dans leurs études sur les propriétés anesthésiques des alcoyl-oxybenzhydrylamines ont trouvé que la position meta est la plus favorable puis, par ordre décroissant, la para et l'ortho. Les combinaisons les plus actives et les moins irritantes sont les dimeta-aminées.

Tout cela montre qu'il est nécessaire d'effectuer encore beaucoup d'essais avant de pouvoir établir, d'une façon nette et précise, une relation entre la constitution chimique et l'action physiologique.

Les amino-alcools ont été obtenus en faisant agir des amines secondaires sur les oxydes d'éthylène ⁽²⁾ résultant de l'action d'alcali sur les chlorhydrines correspondantes. Nous avons ensuite éthérifié ces amino-alcools par les chlorures des acides ortho-meta- et para-nitrobenzoïques. Puis nous avons réduit le groupement nitro des éthers-sels par le protochlorure d'étain en solution aqueuse d'acide chlorhydrique. Tous ces corps ont été caractérisés par les chlorhydrates et les picrates.

Une partie de notre travail a consisté à déterminer les constantes physiques dans l'espoir de trouver peut-être une relation avec l'action pharmacologique. En fait l'action anesthésique diminue quand la solubilité augmente. Nous avons déterminé les concentrations en ions hydrogène et la solubilité relative des bases. Nous avons pu établir une méthode qui permet de trouver facilement cette dernière constante en la calculant d'après le nombre de centimètres cubes d'une solution de soude décinormale nécessaires pour provoquer un trouble persistant dans la solution aqueuse du chlorhydrate.

Les pH ont été mesurés d'après la méthode usuelle. Nous donnons les résultats, sous forme de tableau, un peu plus loin (page 34).

⁽¹⁾ M. TIFFENEAU et E. FOURNEAU, *Ber. ges. physiol.*, **33**, p. 472.

⁽²⁾ FRIEDLÄNDER (1908-10), p. 975.

2. — PRÉPARATION DES ANESTHÉSQUES

A. — MÉTHODE GÉNÉRALE

I. — Condensation des amino-alcools avec les chlorures d'ortho-meta- ou para-nitro-benzoyle en présence ou non de benzène sec.

(a)	Amino alcool.....	$\frac{\text{PM}}{10}$
	C ⁶ H ⁵ sec.....	25 cm ³
(b)	Chlorure de nitro-benzoyle.....	$\frac{\text{PM}}{10}$
	C ⁶ H ⁵ sec.....	25 cm ³

On verse (b) dans (a), par petites portions et en agitant violemment. En général la température s'élève d'elle-même ; dans le cas contraire on laisse pendant une heure au bain-marie avec réfrigérant à reflux. Abandonner ensuite à lent refroidissement. Le chlorhydrate de l'amino-alcool nitrobenzoylé cristallise plus ou moins rapidement. Filtrer ; laver avec un peu de benzène sec et sécher. Il cristallise en général très bien dans l'alcool absolu.

II. — Réduction du chlorhydrate de l'amino-alcool nitrobenzoylé.

(a)	Dérivé nitré.....	$\frac{\text{PM}}{10}$
	Eau.....	400 cm ³
(b)	SnCl ²	90 grammes
	Eau.....	160 cm ³
	HCl conc.....	96 cm ³

Verser (b) dans (a), par petites portions, en agitant violemment. L'échauffement est faible. Abandonner de 12 heures à plusieurs jours jusqu'à redissolution du précipité (complète dans la majorité des cas). Filtrer, neutraliser par la soude en léger excès en présence d'éther, le tout en refroidissant énergiquement. Le précipité formé se redissout complètement. Extraire 2 à 3 fois à l'éther. De la solution étherée, séchée, chasser

l'éther au bain-marie. On obtient la base qui, le plus souvent, n'est pas cristallisée.

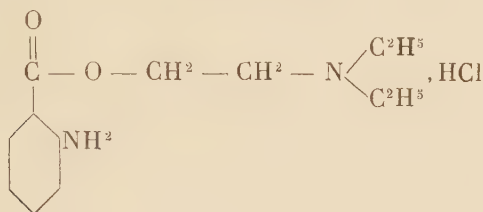
III. — Chlorhydrate de l'amino-alcool amino-benzoylé.

Reprenre la base par 4 ou 5 fois son volume d'eau et la dissoudre par HCl dilué en restant légèrement alcalin au tournesol. Laver la solution aqueuse du chlorhydrate une ou deux fois à l'éther, puis évaporer à sec dans le vide, au bain-marie. Le résidu est repris par l'alcool absolu à l'ébullition. Si le chlorhydrate ne recrystallise pas de l'alcool, on chasse celui-ci dans le vide et on essaye l'acétone ou l'éther acétique, etc.

B) 1. — Préparations de la 1^{re} série.

Produit n° 515 ⁽¹⁾

(*o*-aminobenzoyl diéthylamino-éthanol ou ortho-novocaïne)



a) *Condensation de l'amino-alcool avec le chlorure d'ortho-nitrobenzoyle.* — 7,7 gr. de diéthylaminoéthanol sont dissous dans 25 cm³ de benzène sec. On y ajoute, par petites portions et en agitant bien, une solution de 12 grammes de chlorure d'*o*-nitrobenzoyle dans 25 cm³ de benzène. Dès l'addition des premières gouttes de chlorure de nitrobenzoyle, la solution s'échauffe et se trouble, puis il se sépare un précipité cristallisé. Abandonner deux heures et filtrer. Rendement 16 grammes, soit 81 % de la théorie. Recrystallisé dans l'alcool, le chlorhydrate de l'*o*-nitrobenzoyl-diéthylaminoéthanol fond à 159-160°.

b) *Réduction du dérivé nitré.* — Dissoudre 15,1 gr. du dérivé nitré dans 200 cm³ d'eau et y verser, par petites portions et en agitant violemment, une solution de 45 grammes de protochlorure d'étain dans 80 cm³ d'eau et 48 cm³ d'HCl concentré.

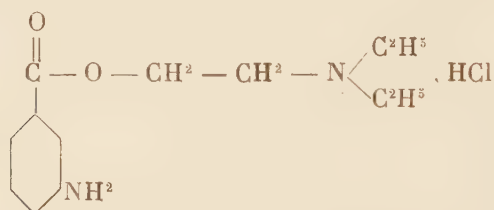
⁽¹⁾ D. R. P., 170-587 et D. R. P., 172-301 ; C (1906), II, p. 472.

Après 48 heures, tout n'était pas encore dissous. Filtrer le résidu insoluble. Saturer la solution avec de la soude jusqu'à dissolution du précipité formé. Extraire 2 ou 3 fois à l'éther ; sécher sur du sulfate de soude et chasser l'éther au bain-marie. Reprendre la base par 5 fois son volume d'eau et la neutraliser par HCl dilué en restant légèrement alcalin au tournesol. Laver la solution du chlorhydrate une ou deux fois, et évaporer à sec au bain-marie dans le vide. Le chlorhydrate de l'amino-alcool *o*-aminobenzoylé recristallise très facilement dans l'alcool absolu sous forme de bâtonnets. F. = 124°.

Le *picrate* cristallise en longues aiguilles jaunes. F. = 170,5°.

Produit n° 514

(*m*-aminobenzoyl-diéthylamino-éthanol ou méta-novocaïne



a) *Dérivé méta-nitré.* — La condensation du diéthylamino-éthanol avec le chlorure de meta-nitrobenzoyle se fait dans les mêmes conditions que le dérivé ortho-nitré.

(1)	Diéthylaminoéthanol	11,7 gr.
	C ⁶ H ⁶ sec	25 cm ³
(2)	Chlorure de <i>m</i> -nitrobenzoyle	18,6 gr.
	C ⁶ H ⁶ sec	25 cm ³

Verser (2) dans (1), par petites portions et en agitant bien. Dès les premières gouttes : échauffement, trouble et précipité cristallisé. Abandonner pendant 2 heures ; filtrer. On obtient 26 grammes du chlorhydrate, soit 86 % de la théorie. Le chlorhydrate cristallise rapidement ; recristallise dans l'alcool, il fond à 180°.

b) Réduction du dérivé méta-nitré.

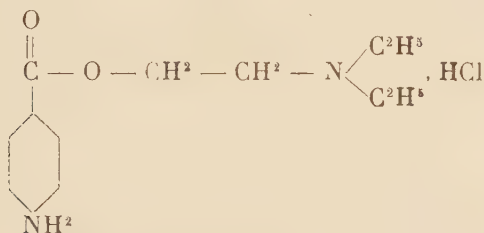
(1)	<i>m</i> -nitro-novocaïne	15,1 gr.
	Eau	200 cm ³
(2)	SnCl ₂	45 grammes
	Eau	80 cm ³
	HCl conc.	48 cm ³

Même mode opératoire que pour le dérivé ortho-aminé. Le chlorhydrate de l'amino-alcool *m*-amino-benzoylé est assez soluble dans l'alcool. Il ne précipite que lentement (24 heures) en très gros cristaux. Recrystallise de l'alcool (beaux prismes) F. = 122°.

Le *picrate* : petites aiguilles, jaune-orange, en gerbes. F. = 140,5°.

Novocaïne ⁽¹⁾

(p-aminobenzoyl-diétylamino-éthanol)



Nous n'avons pas préparé la novocaïne, ce produit étant de fabrication courante dans l'industrie pharmaceutique. Nous avons utilisé pour nos essais des échantillons divers : la Novocaïne (Creil) ⁽³⁾, la Syncaïne (Clin), la Scurocaïne (Usines du Rhône).

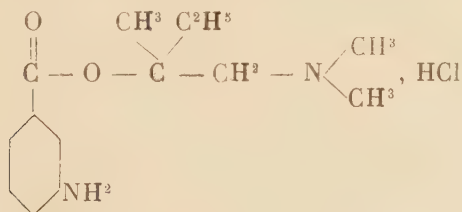
Il est à noter que la détermination des pH a donné des valeurs assez différentes suivant la provenance, bien que le corps soit chimiquement toujours le même, mais les points de fusion des chlorhydrates et des picrates, et la solubilité des bases des trois marques ci-dessus sont identiques. Nous pensons que des méthodes physiques plus subtiles que celles qu'on emploie généralement permettraient de constater des différences entre des médicaments provenant de sources variées.

⁽¹⁾ D. R. P., 172568, 179327, 180291, 180292, 189335.

est faible. Abandonner pendant 2 jours pour obtenir une dissolution complète, puis filtrer le très léger résidu insoluble en refroidissant énergiquement. Neutraliser par la soude (en léger excès) en présence d'éther jusqu'à ce que le précipité formé soit redissous. Extraire 2 à 3 fois à l'éther; la solution étherée étant séchée, distiller l'éther au bain-marie. La base cristallise par refroidissement. Le chlorhydrate de l'amino-alcool-o-aminobenzoylé est extrêmement soluble dans l'alcool. Repris plusieurs fois par l'acétone et abandonné dans le vide il cristallise à la longue mais est hygroscopique. Le point de fusion est peu net à 149° . La solution aqueuse, traitée par une solution aqueuse saturée d'acide picrique, donne un picrate jaune sous forme de prismes qui fondent à 113° .

Produit n° 333

(*m*-aminobenzoyl-diméthylamino-diméthyléthylcarbinol
ou méta-amino-stovaïne)



a) *Préparation du dérivé méta-nitré.* — La condensation de la base de la stovaïne se fait dans les mêmes conditions que pour le dérivé o-nitré. Le chlorhydrate de l'amino-alcool méta-nitrobenzoylé cristallise très rapidement. Recristallisé dans l'alcool il fond à 171° .

b) *Réduction de la m-amino-stovaïne.* — La réduction de la m-nitro-stovaïne s'effectue comme pour le dérivé ortho. Au lieu d'extraire à l'éther on pourrait remplacer ce dernier par le benzène dans lequel la base est très soluble. La base abandonnée cristallise. Elle ne peut pas être distillée car elle se décompose.

La base est reprise par 2 à 3 fois son volume d'eau et on la dissout par HCl. Puis on concentre la solution encore légèrement alcaline au tournesol au bain-marie dans le vide jusqu'à consistance sirupeuse. On reprend, encore à chaud, par 2 fois son

volume d'alcool absolu en présence d'un peu de noir décolorant. Par refroidissement, le chlorhydrate précipite lentement. F. 186-187°. Par recristallisation dans l'alcool à 96°, le chlorhydrate cristallise sous forme de petites aiguilles. F. = 188-189°. Pour purifier le chlorhydrate, on le dissout à chaud, à l'ébullition, dans de l'eau saturée de chlorure de sodium (0,50 gr. de chlorhydrate dans 10 cm³ de solution de NaCl). Le chlorhydrate précipite par refroidissement sous forme de parallépipèdes rectangulaires. Essorer et faire recristalliser dans l'alcool à 96°. Le point de fusion reste alors constant : 188-189°.

La solution aqueuse du chlorhydrate, traitée par une solution aqueuse saturée d'acide picrique, donne un *picrate* jaune d'abord huileux. Redissoudre à l'ébullition : cristaux rectangulaires. F. = 144-145°.

Dosages :

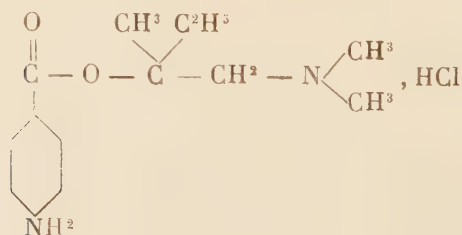
1° Subst. 0,2499 gr. ; AgCl : 0,1240 ; Cl % calculé : 12,37 ; trouvé : 12,27.

2° Méthode Carpentier-Volhard. Subst. 0,2017 gr. ; NO³Ag N/10 : 7 cm³ ; Cl % calculé ; 12,37 ; trouvé : 12,30.

Les médiocres rendements (en partant de 156 grammes de dérivé nitré, nous avons obtenu 89 grammes de m-aminobenzoyl-diméthylaminodiméthyl-éthyl-carbinol) tiennent sans doute au fait qu'une partie du produit de condensation se scinde pendant la réduction ou sous l'influence de la soude en donnant de la base de lastovaine (qui reste en solution dans l'alcool sous forme de chlorhydrate).

Produit n° 525

(*p*-aminobenzoyl-diméthylamino-diméthyléthyl-carbinol
ou para-amino-stovaine)



a) *Préparation du dérivé p-nitrobenzoylé.* — Pour la condensation de la base de la stovaïne avec le chlorure du p-nitrobenzoylé, voir les détails donnés pour le dérivé meta. Très bons rendements. En partant de 15 grammes de chlorure de p-nitrobenzoylé et de 11 grammes de la base de la stovaïne, nous avons obtenu 25 grammes du dérivé para-nitré. Le chlorhydrate de l'amino-alcool p-nitrobenzoylé cristallise rapidement. Recristallisé dans l'alcool il forme des aiguilles avec un point de fusion de 170°.

b) *Réduction du dérivé p-nitré.* — Voir les conditions d'obtention du dérivé meta, mais il faut abandonner 3 à 4 jours pour obtenir la solubilisation.

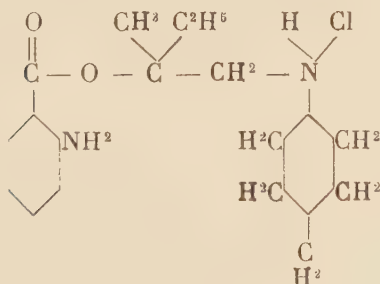
Le chlorhydrate de la p-aminostovaïne est très soluble dans l'alcool. Repris plusieurs fois par l'acétone et abandonné dans le vide il cristallise en aiguilles extrêmement hygroscopiques, il est donc impossible de prendre un point de fusion. Ce produit commence à se boursoufler vers 110°.

Le *picrate* fond à 154° (plaques minces jaune citron).

3. — *Préparations de la 3^e série.*

Produit n° 526

(Chlorhydrate de l'ortho-aminobenzoyl-pipéridino-diméthyléthyl-carbinol)



a) *Condensation de l'oxyde d'éthylène de la stovaïne avec la pipéridine.* — Chauffer 10 grammes d'oxyde d'éthylène de la stovaïne avec 10 grammes de pipéridine, dans un tube scellé, pendant 4 heures à 120°. Le produit de la condensation est ensuite distillé dans le vide. Le pipéridino-diméthyl-éthyl-

carbinol passe à 105° sous 18 millimètres. Rendements : 15 gr. soit 75 % de la théorie.

b) *Condensation du pipéridyl-diméthyléthyl-carbinol avec le chlorure de l'ortho-nitrobenzoyl.* — A 7 grammes d'aminoolcool dissous dans 15 cm³ de benzène sec, on ajoute 7,4 gr. de chlorure d'ortho-nitro-benzoyl dissous dans 15 cm³ de benzène. Léger échauffement. Chauffer quelques heures au bain-marie. Le lendemain il s'est séparé un précipité gélatineux de chlorhydrate de l'amino-alcool ortho-nitro-benzoylé qui ne cristallise que par refroidissement énergique. Filtrer et recristalliser dans l'alcool, d'où on obtient le chlorhydrate sous forme de belles aiguilles fines. F. = 130°.

c) *Réduction du dérivé o-nitrobenzoylé.*

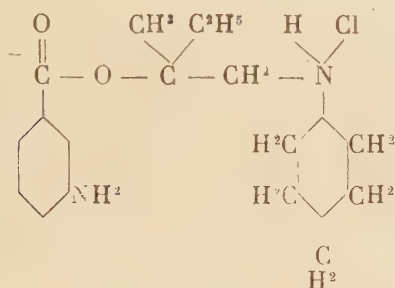
(1)	Dérivé nitré.....	5,5 gr.
	Eau	65 cm ³
	Alcool.....	10 cm ³
(2)	SnCl ₂	15 grammes
	HCl conc.....	16 cm ³
	H ₂ O.....	23 cm ³

Lorsque (2) est complètement dissous, verser (2) dans (1) par petites portions et en agitant bien. La réduction ne se fait que très lentement. Après 10 jours filtrer le résidu insoluble et, en refroidissant énergiquement, neutraliser par la soude (en léger excès) en présence d'éther jusqu'à redissolution complète du précipité formé. Extraire 2 à 3 fois à l'éther et, après séchage de la solution étherée, distiller l'éther au bain-marie. La base est reprise par 2 à 3 fois son volume d'eau ; la dissoudre par HCl (en restant légèrement alcalin au tournesol). En évaporant la solution aqueuse, le chlorhydrate précipite légèrement huileux. Trop soluble dans l'alcool, on le reprend par l'acétone à l'ébullition. Précipité cristallin qui augmente beaucoup dans un mélange réfrigérant. Le chlorhydrate de l'amino-alcool o-amino-benzoylé est extrêmement soluble dans l'alcool. Il cristallise dans l'acétone sous forme de plaquettes hexagonales hygroscopiques. F. = 158°.

Le picrate F. = 111° (plaquettes jaune soufre superposées en éventail).

Produit n° 527

(m-aminobenzoyl-pipéridino-diméthyléthyl-carbinol)



a) *Préparation du dérivé méta-nitré.* — La condensation de l'amino-alcool avec le chlorure de méta-nitrobenzoyl s'opère dans les mêmes conditions que pour le dérivé o-nitré. Précipité presque immédiat. Faire bouillir à reflux pendant 2 heures au bain-marie. Bons rendements, mais le produit est difficile à purifier ; il est toujours un peu gluant même recristallisé dans l'alcool. F. = 132° (très peu net).

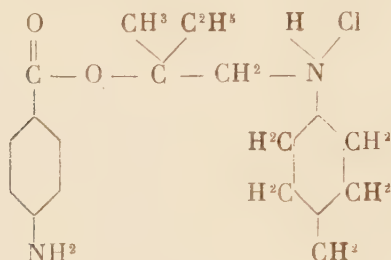
b) *Réduction du dérivé m-nitrobenzoylé.* — Cette réduction s'effectue très lentement (pour les détails se reporter au dérivé ortho).

Le chlorhydrate de l'amino-alcool m-aminobenzoylé repris par l'alcool, reste sirupeux. Repris par l'acétone et abandonné dans le vide il cristallise en petits bâtonnets (F. = 183°).

Le *picrate* obtenu par précipitation de la solution aqueuse du chlorhydrate avec une solution d'acide picrique à froid, reste sirupeux, mais en employant une solution de picrate de sodium saturée à froid, nous avons obtenu de petites plaques minces imbriquées. F. = 153°.

Produit n° 528

(p-aminobenzoyl-pipéridino-diméthyléthyl-carbinol)



a) *Condensation de l'amino-alcool avec le chlorure de p-nitrobenzoyle.* — Pour la préparation, voir l'ortho-nitré. Le produit de condensation précipite instantanément. Chauffer encore 2 heures à l'ébullition, au bain-marie, à reflux. Bons rendements (85 % environ à la théorie). Le chlorhydrate de l'amino-alcool p-nitrobenzoylé ⁽¹⁾ précipite ; mais il est assez visqueux. Recristallisé dans l'alcool, on l'obtient sous forme de petites aiguilles légèrement hygroscopiques. F. 162° (peu net).

b) *Réduction du dérivé p-nitrobenzoylé.* — Voir dérivé ortho. Après 1 jour, tout est dissous. Le chlorhydrate du p-aminobenzoyl pipéridino-diméthyléthyl-carbinol ⁽²⁾ précipite seul dans l'alcool (dessiccateur). Repris dans un peu d'acétone, on l'obtient en bâtonnets. F. = 189°. 10 grammes de dérivé nitré ont donné 4,5 gr. de chlorhydrate aminé.

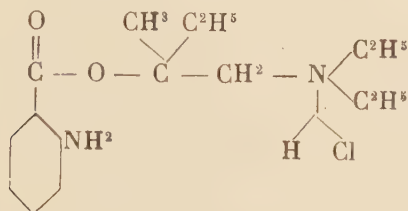
Le *picrate* précipite de la solution aqueuse par une solution de picrate de soude saturée à froid. Il se prend en une masse vitrifiée, avec des surfaces terminées par des arêtes très aiguës ; elle commence à se ramollir à 75° mais fond seulement à 81°.

⁽¹⁾ D. R. P. 179.627, Friedländer VIII, p. 993. C (1907), I, 1364.

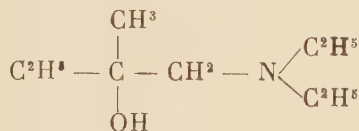
⁽²⁾ R. D. P., 172568, 179627, 180291, 1780292, 189335.

4. — Préparations de la 4^e série.Produit n^o 529

(o-aminobenzoyl-diéthylamino-diméthyléthyl-carbinol)



a) Préparation de l'amino-alcool :



15 grammes d'oxyde d'éthylène de la stovaine (P. M. 86) et 14 grammes de diéthylamine (P. M. 73) avec 1 goutte d'eau, sont chauffés dans un tube scellé pendant 5 heures à 125°. On distille ensuite dans le vide. On obtient 19 grammes d'amino-alcool sous forme d'une huile limpide Éb. = 77-79° sous 15 millimètres.

b) Condensation du diéthylamino-diméthyléthyl-carbinol, avec le chlorure d'ortho-nitrobenzoyle. — La condensation de cet amino-alcool avec les chlorures d'ortho, méta- et para-nitrobenzoyle s'effectue sans benzène. On ajoute donc à 5 grammes de carbinol (P. M. 159) 5,8 gr. de chlorure de benzoyle (P. M. 181). Le mélange s'échauffe un peu. On chauffe encore une heure au bain-marie. Le lendemain des aiguilles se séparent noyées dans une huile brune. Il est impossible de filtrer ni de peser. Même recristallisée dans l'alcool (ce qui se fait très mal) une partie de la combinaison reste encore huileuse. Le point de fusion n'a pas pu être déterminé.

e) Réduction.

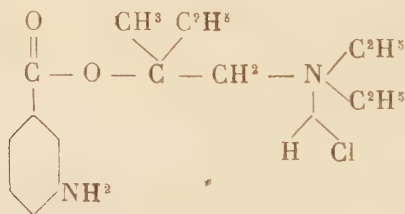
	Dérivé nitré.....	10,8 gr.
(1)	Eau	100 cm ³
	Alcool	10 cm ³
	SnCl ⁴	29 grammes
(2)	HCl.....	31 cm ³
	Eau.....	50 cm ³

Verser (2), lorsqu'il est complètement dissous, dans (1), par petites portions et en agitant bien. La réduction ne se fait que très lentement, et il reste toujours un léger dépôt insoluble. Filtrer et neutraliser par la soude (en léger excès) en présence d'éther et tout en refroidissant énergiquement. Le précipité formé se redissout ; extraire 2 à 3 fois à l'éther. De la solution étherée et séchée, chasser l'éther au bain-marie. La base est alors reprise par 2 ou 3 fois son volume d'eau ; la redissoudre par HCl (en restant légèrement alcalin au tournesol), puis concentrer au bain-marie dans le vide jusqu'à consistance sirupeuse. Le chlorhydrate de l'amino-alcool o-aminobenzoylé est extrêmement soluble dans l'alcool et l'acétone, et n'a pas pu être obtenu à l'état cristallin.

Le *picrate* cristallise en aiguilles jaunes formant des gerbes. Il commence à se ramollir vers 130° mais se décompose avant de fondre.

Produit n° 530

(*m*-aminobenzoyl-diéthylamino-diméthyléthyl-carbinol)



a) *Condensation de l'amino-alcool avec le chlorure de méta-nitrobenzoyle*. — Voir le dérivé ortho. Le mélange s'échauffe beaucoup. Le chlorhydrate cristallise lentement après 3 jours (navettes hygroscopiques) ; il recrystallise dans l'alcool en aiguilles

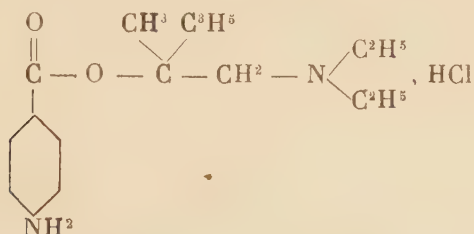
trop hygroscopiques pour qu'il soit possible de prendre un point de fusion.

b) *Réduction*. — Voir le dérivé ortho. Le précipité formé se dissout très rapidement et complètement. Le chlorhydrate de l'amino-alcool m-aminobenzoylé est très soluble dans l'alcool et reste visqueux. Repris par l'acétone il ne cristallise pas tout de suite mais se prend en masse après 48 heures. Malaxer avec l'acétone ; filtrer et recristalliser dans l'acétone. Plaquettes légèrement hygroscopiques. F. = 128°. Rendement 5 grammes.

Picrate. — Gros cristaux jaune foncé. F. = 135°.

Produit n° 531

(p-aminobenzoyl-diéthylamino-diméthyléthyl-carbinol)



a) Pour la préparation du dérivé para-nitré ⁽¹⁾ voir les conditions de préparation du dérivé ortho. Le mélange de l'amino-alcool avec le chlorure de p-nitrobenzoylé s'échauffe violemment. Dès le premier jour la combinaison cristallise en aiguilles, mais elles restent collantes et, même recristallisées dans l'alcool, elles sont trop hygroscopiques pour qu'il soit possible d'en prendre le point de fusion.

b) *La réduction* (voir détails du dérivé ortho) se fait assez vite et la majeure partie se dissout après quelques heures, mais il reste une huile insoluble.

Le chlorhydrate de l'amino-alcool p-aminobenzoylé ⁽¹⁾ est également soluble dans l'alcool, l'acétone et l'éther acétique. Dans l'alcool il reste sirupeux ; dans l'acétone il est trop soluble. D'un mélange d'acétone et d'éther acétique, il se sépare sous forme d'huile qui, laissée dans le vide, se prend en masse mais

⁽¹⁾ D. R. P., 172568, 179627, 180291, 180292, 189335.

ne cristallise pas. Il est trop hygroscopique pour qu'on en puisse prendre le point de fusion.

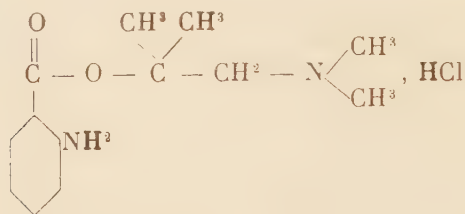
Les cristaux (jaune-citron) du *picrate* ressemblent à ceux du quartz. F. = 92-94° (décomposition).

En définitive tous les dérivés de la diéthylamine sont plus difficiles à obtenir cristallisés que ceux de la diméthylamine.

5. — *Préparations de la 5^e série.*

Produit n° 532

(*o*-aminobenzoyl-diméthylamino-triméthyl-carbinol)



a) *Préparation de l'amino-alcool.* — L'amino-alcool est obtenu par condensation de l'oxyde d'éthylène du triméthylcarbinol (oxyde de diméthyl-éthylène) avec la diméthylamine. Chauffer, dans un tube scellé pendant 4 heures à 125°, 15 grammes d'oxyde de diméthyl-éthylène avec 45 cm³ d'une solution benzénique de diméthylamine à 25 % additionnée d'une trace d'eau. Après refroidissement on dissout dans HCl (acidité au Congo) et on lave la solution aqueuse chlorhydrique à l'éther. Puis on neutralise par NaOH en présence d'éther ; on sèche la solution éthérée sur du sulfate de soude, on chasse l'éther au bain-marie et on distille l'amino-alcool : il passe à 130°, sous pression ordinaire.

b) *Préparation du dérivé o-nitrobenzoylé.* — La condensation du diméthylamino-triméthyl-carbinol avec le chlorure d'*o*-nitrobenzoyle se fait en solution benzénique. Dissoudre 5 grammes de carbinol (P. M. 117) dans 10 cm³ de benzène sec et y verser peu à peu 7,8 gr. de chlorure d'*o*-nitrobenzoyle (P. M. 181) dissous dans 10 cm³ de benzène. La réaction est vive. Le chlorhydrate de l'amino-alcool *o*-nitrobenzoylé précipite instantanément. Ren-

dement 12 grammes. Recristallisation dans l'alcool absolu : plaquettes légèrement collantes. F. = 150°.

c) *Réduction*. — La réduction s'effectue comme suit :

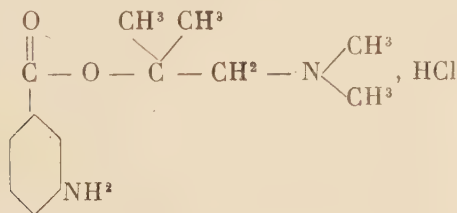
(1)	Dérivé nitré.....	10 grammes (P. M. 298)
	Eau.....	100 cm ³
	Alcool.....	10 cm ³
(2)	SnCl ₂	20 grammes
	HCl conc.....	32 cm ³
	Eau.....	53 cm ³

Verser, par petites portions (2) dans (1) (voir méthode générale page 000). Il se forme une émulsion. Après 48 heures tout est dissous. La base est extraite à l'éther et ce dernier est chassé au bain-marie, la base cristallise. Le chlorhydrate de l'amin-alcool amino-benzoylé cristallise admirablement dans l'alcool où il est peu soluble. Gros cubes incolores. F. = 189°.

Picrate. — Prismes plats et jaunes. F. = 142°.

Produit n° 533

(méta-aminobenzoyl-diméthylamino-triméthyl-carbinol)



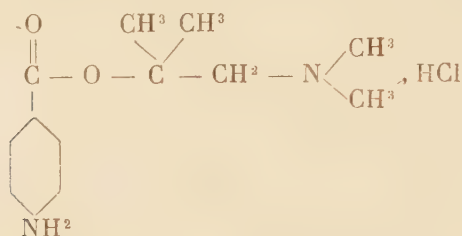
a) *Préparation du dérivé m-nitrobenzoylé*. — Pour la condensation du diméthylamino-triméthyl-carbinol avec le chlorure du m-nitro-benzoylé, voir le mode opératoire du dérivé ortho. La réaction est vive et la précipitation est instantanée. Rendements 11,5 gr. Le chlorhydrate de l'amin-alcool o-nitrobenzoylé recristallisé dans l'alcool forme de gros cubes fondant à 189°.

b) *Réduction* (Voir le dérivé ortho). — L'émulsion formée ne se dissout jamais complètement. La base est sirupeuse. Le chlorhydrate de l'amin-alcool m-aminobenzoylé cristallise très facilement dans l'alcool où il est peu soluble (magnifiques houppettes d'aiguilles). F. = 189-190°.

Le *picrate* est obtenu par une solution aqueuse de picrate de soude saturée à froid qu'on ajoute à une solution aqueuse du chlorhydrate. Prismes jaunes. F. = 158°.

Produit n° 534

(*p*-aminobenzoyl-diméthylamino-triméthyl-carbinol)



a) *Dérivé p-nitrobenzoylé.* — Voir dérivé ortho. Réaction très vive. Le chlorhydrate de l'amino-alcool *p*-nitrobenzoylé précipité instantanément. Rendements 11,5 gr. Recristallisé dans l'alcool il fond à 195° (grosses aiguilles).

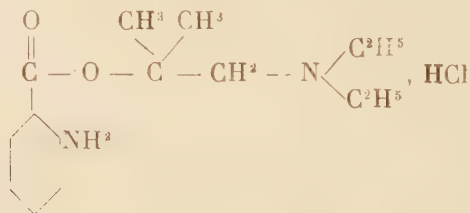
b) Pour la *réduction* voir le dérivé ortho. L'émulsion formée est très épaisse et très longue à dissoudre (6 jours). La base est cristallisée. Le chlorhydrate de l'amino-alcool *p*-amino-benzoylé cristallise dans l'alcool où il est plus soluble que les deux autres isomères. Plaques incolores (F. = 190°).

Picrate. — Longues aiguilles jaune citron. F. = 157°.

6. — *Préparations de la 6^e série.*

Produit n° 535

(Chlorhydrate de l'*o*-aminobenzoyl-diéthylamino-triméthyl-carbinol)



a) *Condensation de l'oxyde de diméthyl-éthylène avec la diéthylamine.* — 22 grammes de diméthyl-éthylène (P. M. = 72) et 25 grammes de diéthylamine (P. M. 25 grammes) sont chauffés dans un tube scellé pendant 4 heures à 125°. On distille d'abord

à pression ordinaire pour chasser l'excès de diéthylamine, puis dans le vide ; l'amino-alcool passe à 66° sous 20 millimètres. Rendements 27 grammes.

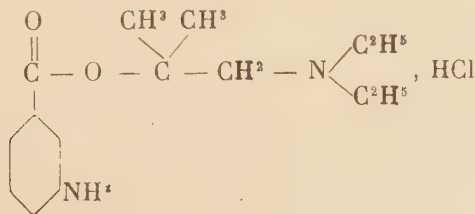
b) *Condensation du diéthylamino-triméthylcarbinol avec le chlorure d'o-nitrobenzoyl*. — Dans une solution de 10 grammes de carbinol (P. M. 145) dans 15 cm³ de benzène sec, on verse 12,4 gr. de chlorure de l'ortho-nitro-benzoyl (P. M. 181) dissous dans 15 cm³ de benzène. L'échauffement est faible. Chauffer à reflux pendant deux heures, au bain-marie. Huile avec quelques rares petits cubes. Chasser le benzène. Il est impossible de faire cristalliser le résidu épais. Le chlorhydrate de l'amino-alcool o-nitrobenzoylé est huileux et ne cristallise pas dans l'alcool.

c) *Réduction du dérivé o-aminé*. — Dissoudre 19 grammes du dérivé o-nitré dans 233 grammes d'eau ; y verser, par petites portions et en agitant, une solution de 54,5 gr. de SnCl² et 58,4 cm³ d'HCl conc. dans 100 cm³ d'eau (voir préparation générale des anesthésiques, p. 30). Le précipité formé ne se dissout pas complètement même après 3 jours. Il faut donc filtrer, et de la base obtenue on prépare le chlorhydrate d'après la méthode décrite plus haut. Le chlorhydrate de l'amino-alcool o-aminobenzoylé cristallise très bien dans l'alcool en beaux prismes incolores de F. = 160°.

Le *picrate* : plaques épaisses jaunes, F. 117°.

Produit n° 536

(*m*-aminobenzoyl-diéthylamino-triméthyl-carbinol)



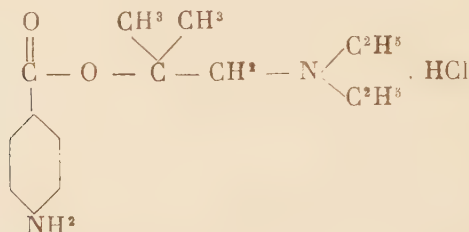
a) *Dérivé m-nitrobenzoylé* (Voir mode opératoire du dérivé o-nitré). — Le chlorhydrate de l'amino-alcool m-nitrobenzoylé cristallise très facilement pendant l'ébullition dans le benzène où il est assez soluble. Rendements 17 grammes. Recristallise de l'alcool (bâtonnets). F. = 165°.

b) *Réduction en dérivé m-aminé* (Voir dérivé ortho). — Le précipité se dissout assez vite (après 12 heures). Le chlorhydrate de l'amino-alcool m-aminobenzoylé est très soluble dans l'alcool. Repris par une trace d'acétone et mis dans le vide il cristallise après 3 jours. F. = 102° (peu net).

Picrate. — Petits cubes jaunes. F. = 134-146°.

Produit n° 537

(*p*-aminobenzoyl-diéthylamino triméthyl-carbinol)



a) *Dérivé para-nitré* (Voir dérivé ortho). — Le chlorhydrate de l'amino-alcool p-nitrobenzoylé est soluble dans le benzène. On obtient une huile jaune. Le benzène chassé, de belles paillettes d'aiguilles se déposent. Recristalliser dans l'alcool : superbes paillettes jaunes légèrement hygroscopiques. F. = 47°.

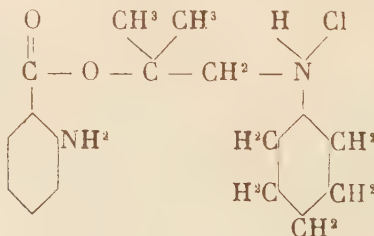
b) *Réduction en dérivé p-aminobenzoylé* (Voir le dérivé ortho). — Le précipité formé est très long à se dissoudre (8 jours). Le chlorhydrate de l'amino-alcool p-aminobenzoylé cristallise très facilement dans l'alcool absolu, en plaquettes blanches. F. = 180°.

Picrate. — Plaquettes très minces, jaune citron, F. = 150°.

7. — *Préparations de la 7^e série.*

Produit n° 538

(Chlorhydrate de l'*o*-aminobenzoyl-pipéridino-triméthyl-carbinol)



a) *Préparation de l'amino-alcool.* — Condenser l'oxyde de diméthyl-éthylène avec la pipéridine. Chauffer, dans un tube scellé pendant 4 heures à 125°, 15 grammes d'oxyde de diméthyl-éthylène (P. M. 72) avec 18 grammes de pipéridine et une trace d'eau. Après refroidissement, distiller dans le vide. On obtient 28 grammes de l'amino-alcool. Éb. = 88° sous 18 millimètres.

b) *Condensation du pipéridyl-triméthyl-carbinol avec le chlorure d'o-nitrobenzoylé.* — 8 grammes du carbinol (P. M. 157) sont dissous dans 7,5 cm³ de benzène sec. On y ajoute une solution de 9,3 gr. de chlorure de benzoylé (P. M. 181) dans 7,5 cm³ de benzène. Le mélange s'échauffe à 45° et le chlorhydrate précipite instantanément à l'état de gel. On chauffe 3 heures à reflux au bain-marie bouillant. En refroidissant le chlorhydrate de l'amino-alcool o-nitrobenzoylé cristallise en fines aiguilles presque invisibles ; même recristallisées dans l'alcool, elles sont encore trop hygroscopiques pour qu'on en puisse prendre le point de fusion ; et les plaques réfringentes qu'on obtient dans le vide se liquéfient à l'air.

c) *Réduction en dérivé o-amino-benzoylé.* — La réduction se fait d'après la méthode générale pour les anesthésiques (voir p. 30).

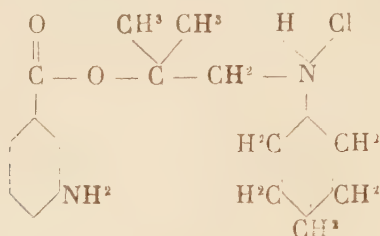
(1)	Dérivé nitré.....	13 grammes (P. M. 338)
	Eau.....	140 cm ³
	Alcool.....	10 cm ³
(1)	SnCl.....	32 grammes
	HCl conc.....	34 cm ³
	Eau.....	56 cm ³

Il reste toujours une résine non soluble qu'on essore avant de mettre en liberté par la soude la base réduite.

Le chlorhydrate de l'amino-alcool o-aminobenzoylé précipite déjà par évaporation de la solution aqueuse. Il est trop soluble dans l'alcool et ne cristallise pas dans ce solvant. Repris par l'acétone et abandonné dans le vide il précipite en cubes extrêmement hygroscopiques. F. = 145° (pas net).

Le *picrate* ne cristallise pas bien ; au microscope on distingue quelques prismes jaunes. Il commence à se colorer en brun à 105° et fond seulement entre 112 et 115° (peu net).

Produit n° 539

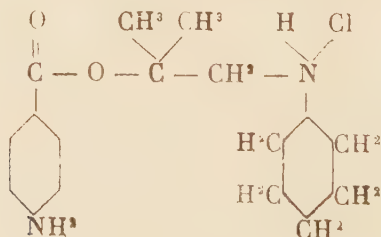
(Chlorhydrate du *m*-aminobenzoyl-pipéridyl-triméthyl-carbinol)

a) *Préparation du dérivé m-nitrobenzoylé.* — La condensation de l'amino-alcool avec le chlorure de *m*-nitrobenzoyl se fait comme pour le dérivé ortho. Rendement 13 grammes d'un produit très beau et sec. Le chlorhydrate de l'amino-alcool *m*-nitrobenzoylé précipite instantanément. Recristallisé dans l'alcool on l'obtient en bâtonnets incolores. F. = 178°.

b) *Réduction en dérivé m-aminé* (Voir le dérivé ortho). — Après 24 heures tout est dissous. Le chlorhydrate de l'amino-alcool *m*-aminobenzoylé est extrêmement soluble dans l'alcool et dans l'acétone. L'éther acétique le précipite en huile qui, dans le vide, se prend en une masse de cristaux cubiques extrêmement hygroscopiques dont il est impossible de prendre le point de fusion.

Le *picrate* cristallise sous forme de longues colonnes jaune citron, terminées par une arête aiguë. On ne peut l'obtenir qu'avec une solution aqueuse de picrate de soude saturée à froid. F. = 166,5°.

Produit n° 540

(Chlorhydrate du *p*-aminobenzoyl-pipéridino-triméthyl-carbinol)

a) *Préparation du dérivé p-nitrobenzoylé.* — La préparation du dérivé p-nitré se fait comme pour le dérivé o-nitré. L'échauffement est un peu plus fort (60°). Le chlorhydrate de l'amin-alcool p-nitrobenzoylé précipite instantanément. Recristallisé dans l'alcool il se dépose sous forme de paillettes et grosses aiguilles. F. = 175° (pas très net).

b) *Réduction en dérivé p-aminé* (Voir dérivé ortho). — Il reste un léger résidu insoluble qu'on filtre avec du noir animal avant de traiter par la soude pour mettre la base en liberté.

Le chlorhydrate de l'amin-alcool p-aminobenzoylé est très soluble dans l'alcool. Reprendre par l'acétone ; la masse huileuse se dissout lentement à l'ébullition et précipite immédiatement en bâtonnets. F. = 187°.

Le *picrate* : aiguilles minces, feutrées, jaunes, F. = 98-101° (décomposition), après s'être colorées en brun (90-95°).

3 — DÉTERMINATION DES CONSTANTES PHYSIQUES

I. — Calcul approché de la solubilité des bases.

Une même fraction du poids moléculaire du chlorhydrate $\left(\frac{1}{2000}\right)$ est dissoute dans 10 cm³ d'eau. On note le nombre de centimètres cubes d'une solution de soude N/10 nécessaires pour provoquer un trouble persistant.

Exemple de calculs (cas de la stovaïne).

Quantité de base libérée par 0,22 cm³

$$\frac{235 \times 0,22}{10000} = 0,00517 \text{ gr. soluble dans } 10 \text{ cm}^3 + 0,22 = 10,22 \text{ cm}^3.$$

Solubilité au litre :

$$\frac{0,00517 \times 1000}{10,22} = 0,5 \text{ ‰}.$$

	N° produit	PM chlorhydrate	PM bases	Poids chlo- hydr. dissout dans 10 cm ³ grammes	Nombre de cm ³ NaOH N/10 cm. cube	Solub. base au litre
Stovaine	—	271	235	0,1355	0,22	0,5 env.
Chlorhydrate d' <i>o</i> -aminobenzoyl-di- méthylaminodiméthyléthyl-car- binol (<i>o</i> -amino-Stovaine).....	524				0,25	0,6
Chlorhydrate de <i>m</i> -aminobenzoyl- diméthylaminodiméthyléthyl- carbinol (<i>m</i> -amino-Stovaine)...	333	286	250	0,143	0,7	1,6
Chlorhydrate de <i>p</i> -aminobenzoyl- diméthylaminodiméthyléthyl- carbinol (<i>p</i> -amino-Stovaine)...	525				0,4	0,9
Chlorhydrate d' <i>o</i> -aminobenzoyl-di- éthylaminoéthanol (<i>o</i> -novocaïne).	515				0,8	1,7
Chlorhydrate de <i>m</i> -aminobenzoyl- diéthylaminoéthanol (<i>m</i> -novo- caïne)	514	272	236	0,136	4,8	7,6
Novocaïne (Creil).....	—				3,7	6,3
Chlorhydrate d' <i>o</i> -aminobenzoyl- pipéridinométhyléthyl-carbinol.	526				<0,05	non appréciable
Chlorhydrate de <i>m</i> -aminobenzoyl- pipéridinodiméthylcarbinol	527	326	290	0,163	<6,05	»
Chlorhydrate de <i>p</i> -aminobenzoyl- pipéridinodiméthylcarbinol	528				<0,05	»
Chlorhydrate d' <i>o</i> -aminobenzoyl- diéthylaminodiméthyléthyl-car- binol.....	529				—	—
Chlorhydrate de <i>m</i> -aminobenzoyl- diéthylaminodiméthyléthyl carb.	530	286	250	0,143	0,15	0,3
Chlorhydrate de <i>p</i> -aminobenzoyl- diéthylaminodiméthyléthyl carb.	531				0,075	0,1
Chlorhydrate d' <i>o</i> -aminobenzoyl- diméthylaminotriméthylcarb ...	532				0,35	0,8
Chlorhydrate de <i>m</i> -aminobenzoyl- diméthylaminotriméthylcarb ...	533	272	236	0,136	0,6	1,4
Chlorhydrate de <i>p</i> -aminobenzoyl- diméthylaminotriméthylcarb ...	534				2,5	4,7
Chlorhydrate d' <i>o</i> -aminobenzoyl- diéthylaminotriméthylcarbinol .	535				<0,05	nou appréciable
Chlorhydrate de <i>m</i> -aminobenzoyl- diéthylaminotriméthylcarbinol .	536	300	274	0,150	0,2	0,5
Chlorhydrate de <i>p</i> -aminobenzoyl- diéthylaminotriméthylcarbinol .	537				0,15	0,3
Chlorhydrate d' <i>o</i> -aminobenzoyl- pipéridinotriméthylcarbinol	538				0,15	0,4
Chlorhydrate de <i>m</i> -aminobenzoyl- pipéridinotriméthylcarbinol	539	312	276	0,156	0,3	0,8
Chlorhydrate de <i>p</i> -aminobenzoyl- pipéridinotriméthylcarbinol	540				0,075	0,2

On peut noter immédiatement une grande différence de solubilité entre la base de la novocaïne (dérivé para) et celle de l'orthonovocaïne (dérivé ortho). A ces différences correspond une action anesthésique très supérieure du dérivé ortho.

II. — Détermination de l'acidité.

Pour déterminer les concentrations en ions hydrogène, nous avons employé la méthode usuelle qui revient à déterminer la différence de potentiel aux bornes d'une pile. La pile comprend l'électrode de quinhydron avec la liqueur à examiner et l'électrode de calomel, reliées par une solution de chlorure de potassium.

Nous avons effectué deux mesures avec la même solution du produit dont le pH était à déterminer : dans un cas, l'électrode de référence était celle de calomel d'une solution de KCl saturée, et dans le second cas l'électrode était celle de calomel d'une solution KCl décimale :

L'instrument de zéro utilisé est l'électromètre capillaire. Pour économiser la substance, nous avons placé la liqueur à examiner, additionnée d'une petite quantité de quinhydron, dans un petit tube courbé et fermé en bas par une plaque poreuse. Un fil de platine plongeait dans la liqueur, et la plaque poreuse était mise en contact avec la plaque identique du vase de jonction lequel était de la même façon en liaison avec l'électrode de référence.

Le tableau suivant donne les résultats de ces mesures.

A noter que dans les 7 séries étudiées, le pH monte dans l'ordre suivant : dérivé ortho-, dérivé para-, le plus élevé étant celui du dérivé méta-aminé.

4. — ESSAIS PHARMACOLOGIQUES

A) Toxicité.

Nous donnons tout d'abord, sous forme de tableau, les résultats des essais ⁽¹⁾ de toxicité des différents corps préparés par nous et comparés à ceux des principaux anesthésiques employés dans la thérapeutique actuelle.

⁽¹⁾ Ces essais ont été faits par M^{lle} G. Benoit, dans le Laboratoire de M. Fourneau, à l'Institut Pasteur.

Détermination de l'Acidité

Dilution employée : le poids moléculaire dans 10000 cm³

	N ^o produits	Quinhydrone			
		Electrode calomel- KCl N/10		Electrode calomel- KCl saturé	
		m. v.	pH	m. v.	pH
Cocaïne		50	5,4	138	5,4
Stovaine		98	4,6	188	4,6
Chlorhydrate d' <i>o</i> -aminobenzoyldiméthylaminodiméthyléthylcarbinol (<i>o</i> -amino-Stovaine)	524	62	5,2	156	5,2
Chlorhydrate de <i>m</i> -aminobenzoyldiméthylaminodiméthyléthylcarbinol (<i>m</i> -amino-Stovaine)	333	4	6,2	94	6,2
Chlorhydrate de <i>p</i> -aminobenzoyldiméthylaminodiméthyléthylcarbinol (<i>p</i> -amino-Stovaine)	525	45	5,5	132	5,6
Chlorhydrate d' <i>o</i> -aminobenzoyldiéthylaminoéthanol (<i>o</i> -Novocaïne)	515	51	5,4	133	5,5
Chlorhydrate de <i>m</i> -aminobenzoyldiéthylaminoéthanol (<i>m</i> -Novocaïne)	514	0-8	6,3	88	6,3
Novocaïne (Creil)		14	6,0	110	6,0
Scurocaïne		46	5,5	132	5,5
Syncaïne		54	5,4	148	5,3
Chlorhydrate d' <i>o</i> -aminobenzoyl-pipéridinodiméthyléthylcarbinol	526	112	4,4	200	4,4
Chlorhydrate de <i>m</i> -amino-benzoyl-pipéridinodiméthyléthylcarbinol	527	11	6,1	98	6,1
Chlorhydrate de <i>p</i> -aminobenzoyl-pipéridinodiméthyléthylcarbinol	528	85	4,8	176	4,8
Chlorhydrate d' <i>o</i> -aminobenzoyldiéthylaminodiméthyléthylcarbinol	529				
Chlorhydrate de <i>m</i> -aminobenzoyldiéthylaminodiméthyléthylcarbinol	530	44	5,5	132	5,5
Chlorhydrate de <i>p</i> -aminobenzoyldiéthylaminodiméthyléthylcarbinol	531	88	4,8	174	4,8
Chlorhydrate d' <i>o</i> -aminobenzoyldiméthylaminotriméthylcarbinol	532	58	5,3	147	5,3
Chlorhydrate de <i>m</i> -aminobenzoyldiméthylaminotriméthylcarbinol	533	7	6,2	95	6,2
Chlorhydrate de <i>p</i> -aminobenzoyldiméthylaminotriméthylcarbinol	534	52	5,4	140	5,4
Chlorhydrate d' <i>o</i> -aminobenzoyldiéthylaminotriméthylcarbinol	535	56	5,3	147	5,3
Chlorhydrate de <i>m</i> -aminobenzoyldiéthylaminotriméthylcarbinol	536	- 4 env.	6,3	91	6,3
Chlorhydrate de <i>p</i> -aminobenzoyldiéthylaminotriméthylcarbinol	537	59	5,3	147	5,3
Chlorhydrate d' <i>o</i> -amino-benzoylpipéridino-triméthylcarbinol	538	150	3,7	238	3,7
Chlorhydrate de <i>m</i> -aminobenzoylpipéridino-triméthylcarbinol	539	58	5,3	150	5,2
Chlorhydrate de <i>p</i> -aminobenzoylpipéridino-triméthylcarbinol	540	67	5,1	151	5,1

Dose donnée en base

Injection sous-cutanée de chlorhydrate (souris)

	Dose mortelle en gr. par 20 gr. de souris	Dose maxima tolérée en gr. par 20 gr. de souris
<i>Novocaïne</i> (Creil) ⁽¹⁾	0,003	0,001
<i>Syncaïne</i> (Clin).....	0,006	0,003
<i>Scurocaïne</i> (Us. Rhône).....	0,010	0,007
515 <i>o</i> -novocaïne.....	0,015	0,010
514 <i>m</i> -novocaïne.....	0,030	0,020
<i>Stovaine</i>	0,005	0,002
524 <i>o</i> -amino-Stovaine.....	0,003	0,002
333 <i>m</i> -amino-Stovaine.....	0,003	0,002
525 <i>p</i> -amino-Stovaine.....	0,005	< 0,002
526 <i>o</i> -amino-pipéridine-méthyl- éthyl-carbinol.....	0,008	0,005
527 <i>m</i> -amino-pipéridine-méthyl- éthyl-carbinol.....	0,005	0,001
528 <i>p</i> -amino-pipéridine-méthyl- éthyl-carbinol.....	0,002	< 0,001
<i>Cocaïne</i>	0,008	0,001
530 <i>m</i> -amino-diéthylamino-mé- thyl-éthyl-carbinol.....	0,003	0,002
531 <i>p</i> -amino-diéthylamino-méthyl- éthyl-carbinol.....	0,005	< 0,002
532 <i>o</i> -amino-diméthylamino-trimé- thyl-carbinol.....	0,008	< 0,003
533 <i>m</i> -amino-diméthylamino-tri- méthyl-carbinol.....	0,005	0,003
534 <i>p</i> -amino-diméthylamino-trimé- thyl-carbinol.....	0,007	0,002
535 <i>o</i> -amino-diéthylamino-trimé- thyl-carbinol.....	0,005	0,003
536 <i>m</i> -amino-diéthylamino-trimé- thyl-carbinol.....	0,008	0,003
537 <i>p</i> -amino-diéthylamino-trimé- thyl-carbinol.....	0,005	0,003
538 <i>o</i> -amino-pipéridine-triméthyl- carbinol.....	0,012	0,010
539 <i>m</i> -amino-pipéridine-triméthyl- carbinol.....	0,008	0,002
540 <i>p</i> -amino-pipéridine-triméthyl- carbinol.....	0,002	< 0,001

(¹) Il s'agissait d'un échantillon, datant de 1914, provenant de la collec-
tion de M. Fourneau.

(²) Les différences de toxicité observées sont difficilement explicables ;
cependant elles existent, les chiffres donnés étant la moyenne de plusieurs
expériences

Les résultats fournis par le n° 333 ayant paru particulièrement intéressants, c'est surtout sur cette substance qu'ont porté nos recherches.

D'autres essais ⁽¹⁾ de toxicité, sur le lapin, ont donné avec ce produit les chiffres suivants :

Dose de 0,025 gr. par kgr.	injection un peu rapide : mort
»	injection plus lente : survie mais
	paralyse d'une patte postérieure

On voit que la dose maxima tolérée (injection intra-veineuse) de la méta-aminostovaine est entre 0,025 et 0,03 gr. par kilo de poids de l'animal, alors que la stovaine est déjà mortelle après deux minutes à la dose de 0,02 gr.

Ainsi donc l'amino-stovaine est moins toxique que le corps non aminé (stovaine).

B) ACTION ANESTHÉSIQUE.

Dans le tableau suivant, nous avons comparé l'action anesthésique de la stovaine avec celle d'autres anesthésiques locaux ainsi que de l'amino-stovaine :

	Lapin	Grenouille	
	cornée	nerf sensitif	nerf moteur
Cocaïne (chlorhydrate).....	1	1	1
Psicaïne.....	1	2-2,5	20
Psicaïne formiate.....	1	2-2,5	20
Novocaïne (chlorhydrate).....	0,07-0,10	0,75	5
Butelline (sulfate).....	3,02	—	—
Butelline (chlorhydrate).....	—	1,3-1,5	4,7
Stovaine (chlorhydrate).....	0,10	0,9-1,1	3
» (dextrogyre).....	0,13	1,6	4,5
» (lévogyre).....	0,10	0,4	3
Amino-stovaine.....	0,33	2,3-2,8	4,8

⁽¹⁾ Ces chiffres nous ont été fournis par M. P. Nicolle des Usines Rhône-Poulenc.

Comme on peut le voir dans ce tableau, l'amino-stovaine est environ 5 fois plus active que la cocaïne sur le nerf moteur de la grenouille. Sur le nerf sensitif de cet animal, l'action est environ 2,5 fois plus forte, mais sur la cornée du lapin elle est moins active.

Comparée avec la stovaine, l'amino-stovaine s'est montrée :

3	fois plus active sur la cornée du lapin
2,5	» » le nerf sensitif de grenouille
1,5	» » le nerf moteur

Voici les résultats d'une autre série d'essais ⁽¹⁾.

I. — Cornée du lapin ⁽²⁾.

Chlorhydrate de cocaïne à 1 %	314
» <i>amino-stovaine</i> à 1 %	121
» de cocaïne à 0,20 %	83

Une solution à 1 % d'amino-stovaine est donc équivalente à une solution de chlorhydrate de cocaïne à 0,33 %.

Si on donne au chlorhydrate de cocaïne la valeur 1, la valeur relative de l'amino-stovaine est 0,33.

II. — Nerf moteur de grenouille (sciatique) ⁽³⁾.

Solution d'amino-stovaine (HCl) dans le liquide de Ringer pH 6,8.

a) Solution à 0,05 gr. %	1° inexcitabilité.....	15 minutes
	2° baisse de chronaxie.	65 %

cette solution est donc trop forte.

b) Solution à 0,025 gr. %	1° baisse de chronaxie.....	31 %
	2° » »	51 %
	3° » »	54 %
Baisse moyenne.....		45 %

⁽¹⁾ Essais dus à M. Régner qui a bien voulu nous les communiquer. Ils sont extraits de sa thèse de Doctorat.

⁽²⁾ *Bull. Sc. Ph.* (1923), **30**, p. 580 et 646.

⁽³⁾ *Bull. Sc. Ph.* (1926), **33**, p. 10. La courbe qui traduit les variations de la chronaxie du nerf en fonction des doses de chlorhydrate de cocaïne a été modifiée, après des essais ultérieurs. La nouvelle courbe est donnée dans la thèse de M. Régner. Les techniques d'essais n'ont pas été modifiées.

ce qui correspond à l'action d'une solution de chlorhydrate de cocaïne à 0,120 gr. Si on prend comme unité la valeur anesthésique du chlorhydrate de cocaïne, la valeur anesthésique de l'amino-stovaïne est de 4,8.

III. — Nerf sensitif de grenouille (sciatique) ⁽¹⁾.

Solution d'amino-stovaïne (HCl) dans liquide de Ringer pH 6,8.

a) Solution à 0,01 gr. %	1 ^o baisse de chronaxie.....	80 %
	2 ^o » »	50 »
Baisse moyenne.....		65 »

(Baisse trop grande)

b) Solution à 0,005 gr. %	1 ^o baisse de chronaxie.....	33 %
	2 ^o » »	61 »
	3 ^o » »	72 »
Baisse moyenne.....		55 %

ce qui correspond à l'activité d'une solution de chlorhydrate de cocaïne à 0,014 %.

Si on prend comme unité la valeur du chlorhydrate de cocaïne l'amino-stovaïne = 2,8.

c) Solution à 0,003 gr. %	1 ^o baisse de chronaxie.....	50 %
	2 ^o » »	52 »
	3 ^o » »	32 »
	4 ^o » »	24 »
Baisse moyenne.....		39 %

ce qui correspond à l'activité d'une solution de chlorhydrate de cocaïne à 0,007 gr. %. Valeur relative de l'amino-stovaïne = 2,5.

IV. — Nerf sensitif de chien (lingual, tronc sensitif du réflexe linguomaxillaire ⁽²⁾).

⁽¹⁾ Bull. Sc. pharm. 34 (1927), p. 641, 692.

⁽²⁾ Nouvelle méthode publiée dans la thèse de M. Régner.

Solution d'amino-stovaine (HCl) dans liquide de Ringer
pH 6, 8.

Solution « 0,02 gr. %	1 ^o baisse de chromaxie.....	35 %
	2 ^o » »	44 »
	3 ^o » »	57 »
	4 ^o » »	25 »
Baisse moyenne.....		40 %

ce qui correspond à l'activité d'une solution de chlorhydrate
de cocaïne à 0,042 %. L'amino-stovaine a donc une valeur
relative de = 2,1.

CHAPITRE III

DÉRIVÉS DE LA PIPÉRAZINE

1. — PARTIE THÉORIQUE

La préparation d'amino-alcools de la forme des pipérazines monosubstituées nous a paru intéressante non seulement pour chercher à obtenir des corps physiologiquement actifs mais aussi des diamines non symétriquement substituées sur les deux groupes imino.

La préparation de ces composés présente une certaine difficulté car on obtient généralement des dérivés disubstitués même en opérant avec un excès de pipérazine ⁽¹⁾. On peut expliquer ce phénomène par le fait que la vitesse de réaction des pipérazines monosubstituées avec le composé réagissant, est plus grande que celle de ce dernier avec la pipérazine.

Dans un travail sur la condensation de l'acide 4-chloro-3-nitrophényl-arsinique avec quelques substances diaminées, E. Fourneau et A. Funke ⁽²⁾ ont constaté que si on effectue la condensation, non pas entre l'acide et la base, mais entre le sel de soude de l'acide et le chlorhydrate de la base en milieux aqueux, on obtient surtout le composé monosubstitué.

Une méthode d'obtention directe des pipérazines monosubstituées n'a été décrite que pour la préparation de l'acide pipérazinoacétique ⁽¹⁾ par réaction de deux molécules de chlora-

⁽¹⁾ Tom S. MOORE, Mary BOYLE, et Vera M. THORN, *Chem. Soc.*, 1929, p. 39.

⁽²⁾ E. FOURNEAU et A. FUNKE, *Bull.*, (4), 43 (1928), p. 892.

cétate d'éthyle sur 3 molécules de pipérazine et par saponification de l'éther éthylique. Mais le procédé est ennuyeux et les rendements sont mauvais.

Les auteurs ci-dessus nommés ont mis au point une méthode générale mais indirecte en préparant d'abord, dans des conditions que nous exposerons plus loin, la mono-carbéthoxypipérazine dont l'autre groupe imino réagit ensuite sur un composé quelconque. Au produit de la réaction on enlève le groupe carbéthoxy par les alcalis ou les acides à chaud.

Pour la partie pratique de cette publication de Moore nous ne donnerons pas de détails, ayant déjà cité le travail original, toutefois nous devons parler succinctement de la partie théorique.

Quoique la vitesse de réaction spécifique du chloroformiate d'éthyle sur la monocarbéthoxypipérazine soit beaucoup plus grande qu'avec la pipérazine, il était possible d'établir les conditions convenables pour l'obtention du dérivé monosubstitué en choisissant une concentration d'ions d'hydrogène telle que la concentration de $\cdot\text{H}^2\text{N}\langle\text{C}^4\text{H}^8\rangle\text{NH}$ soit beaucoup plus grande que celle de $\text{HN}\langle\text{C}^4\text{H}^8\rangle\text{N}\cdot\text{CO}^2\text{C}^2\text{H}^5$. Le rapport des concentrations de $\text{HN}\langle\text{C}^4\text{H}^8\rangle\text{N}\cdot\text{CO}^2\text{C}^2\text{H}^5$ et de $\cdot\text{H}^2\text{N}\langle\text{C}^4\text{H}^8\rangle\text{NH}$ dans une solution acide est tellement petit qu'une quantité considérable de monocarbéthoxy-pipérazine reste en solution à l'état de chlorhydrate. Mais quoiqu'une augmentation de la concentration d'ions H favorise les conditions dans lesquelles les deux composés, possédant les atomes d'hydrogène actifs du groupe imino, réagissent dans le sens voulu, il y a cependant une limite qu'on ne peut dépasser parce qu'une trop grande concentration d'ions H diminue les concentrations de $\cdot\text{H}^2\text{N}\langle\text{C}^4\text{H}^8\rangle\text{NH}$ et de $\text{HN}\langle\text{C}^4\text{H}^8\rangle\text{N}\cdot\text{CO}^2\text{C}^2\text{H}^5$ de telle sorte que la vitesse de réaction se ralentit.

La réaction se fait donc en milieu acide dans une solution concentrée de pipérazine qu'on acidifie avec HCl jusqu'à neutralité au bleu-bromophénole ($\text{pH } 2,8 \div 4,6$). On y ajoute ensuite, par petites quantités, du chloroformiate d'éthyle en revenant chaque fois à neutralité au moyen de soude 2 fois normale, ou par une solution concentrée d'acétate de soude, de façon à maintenir la même concentration d'ions H. Moore et

ses élèves ont obtenu ainsi un rendement de 70 % en monocarbéthoxy-pipérazine, et de 12 % en dérivé disubstitué. En voulant préparer de la même manière la monobenzoylpipérazine, ils n'ont obtenu qu'un rendement de 22 %.

Nous avons trouvé un procédé plus simple pour obtenir, avec de bons rendements, les dérivés monosubstitués (amino-alcools) cherchés, en faisant réagir les oxydes d'éthylène sur l'hydrate de pipérazine en excès. Cette méthode de préparation des pipérazines monosubstituées donne toujours de bons résultats lorsque le substituant a un poids moléculaire suffisamment élevé pour que les bases formées puissent être séparées, par distillation, de l'excès de l'hydrate de pipérazine. En employant un très grand excès de pipérazine on n'obtient que du dérivé monosubstitué. Nous avons pu observer le même phénomène dans la réaction de la pipérazine avec un dérivé halogéné. C'est ainsi que nous avons préparé la *a*-pipérazyl-quinoléine.

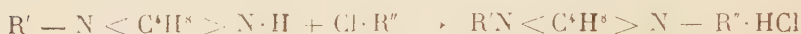
La méthode générale consiste à chauffer à reflux l'hydrate de pipérazine avec les oxydes d'éthylène. On distille le produit de la réaction dans le vide. L'eau s'élimine d'abord, puis l'hydrate de pipérazine en excès, enfin la base monosubstituée et, au cas où l'excès de pipérazine est insuffisant, le dérivé disubstitué.

Il faut distiller au moins deux fois pour obtenir les pipérazines monosubstituées pures. Les rendements varient de 50 à 70 %. Quand on emploie de 5 à 6 fois la quantité moléculaire nécessaire de l'hydrate de pipérazine, et quand on prend soin d'agiter le mélange en réaction après chaque addition d'oxyde d'éthylène, on n'obtient pour ainsi dire pas de dérivé disubstitué.

Les dérivés monosubstitués de la pipérazine ainsi obtenus sont solubles dans l'eau et on ne peut les en extraire par l'éther que très difficilement et d'une façon très incomplète. Ils sont solubles dans les solvants organiques usuels. Acidifiés jusqu'à neutralité au tournesol, ils fournissent les mono-chlorhydrates et, jusqu'à acidité au Congo, les dichlorhydrates correspondants. Avec le sulfure de carbone les bases réagissent avec dégagement de chaleur et il se forme un composé d'addition stable d'une molécule de base et d'une molécule de sulfure de carbone. Dans

une solution d'alcool absolu en présence de la quantité calculée d'éthylate de sodium, on obtient, par addition de sulfure de carbone, le sel de soude des dithiocarbamates. En ajoutant à une solution aqueuse des chlorhydrates, une solution d'acide picrique saturée à froid, il se forme les picrates bien cristallisés.

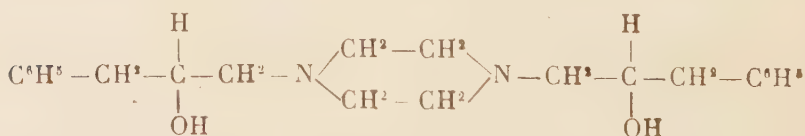
Les pipérazines disubstituées mixtes sont obtenues très facilement et avec des rendements théoriques quand on prend une molécule du dérivé monosubstitué et une molécule d'un dérivé halogéné suivant l'équation :



Ces réactions se font en solution benzénique où se sépare, bien cristallisé, le monochlorhydrate de la base di-substituée. En opérant avec deux molécules de la base monosubstituée et une molécule d'un dérivé halogéné ⁽¹⁾, on obtient le monochlorhydrate de la base mono-substituée ; il est bien cristallisé, tandis que la diamine ditertiaire reste en solution.

Les amino-alcools de la forme des pipérazines symétriquement disubstituées sont obtenus quantitativement en employant les poids moléculaires calculés de l'hydrate de pipérazine et de l'oxyde d'éthylène. Ils sont très solubles dans tous les solvants organiques usuels, mais presque insolubles dans l'eau. Avec le sulfure de carbone ils ne donnent pas de produits d'addition. D'ailleurs on obtient leurs monochlorhydrates de la même façon que ceux des pipérazines monosubstituées en neutralisant au tournesol, et les dichlorhydrates correspondants en acidifiant jusqu'à acidité au Congo.

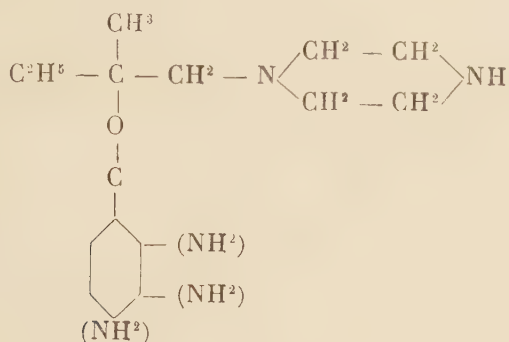
Ces amino-alcools, de poids moléculaire assez élevé, comme par exemple :



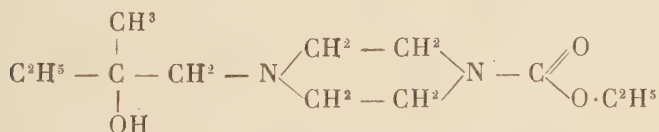
ont une forte action anesthésique.

(¹) Il est à remarquer que généralement, quand on met en œuvre une amine et un dérivé halogéné, on obtient le sel halogéné de l'amine et le

Mais le but que nous poursuivions, en cherchant à préparer ces amino-alcools, dérivés de la pipérazine, était de trouver des combinaisons se rapprochant des homologues de la stovaine, tels qu'ils sont décrits dans la seconde partie de la présente thèse ⁽¹⁾ où le groupement aminé est remplacé par le reste de pipérazine :



Nous n'avons pas réussi à préparer ces corps parce qu'en benzoylant l'amino-alcool, celui-ci se benzoyle au groupe imino libre du reste pipérazyle. En cherchant à benzoyler le chlorhydrate de l'amino-alcool, aucune réaction ne s'est produite. Nous avons donc essayé de bloquer le groupe imino libre par le groupement carbéthoxyle en préparant la combinaison suivante :



En faisant réagir le chlorure de benzoyle sur cette combinaison, nous avons bien obtenu des corps semblables à ceux préparés par T. S. Moore ⁽²⁾, mais en voulant enlever le groupement carbéthoxylé nous avons remarqué que la fonction éther-sel se saponifiait avant, ou tout au moins en même temps, de

produit de substitution se trouve à l'état de base. Ce n'est que dans le cas de bases tertiaires que le dérivé halogéné s'additionne (ammoniums quaternaires).

⁽¹⁾ Voir page 41 du Chapitre II.

⁽²⁾ T. S. MOORE (*loc. cit.*).

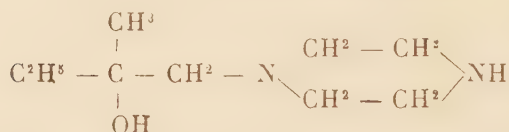
sorte qu'il nous a été impossible d'avoir le corps cherché qui aurait été une stovaine avec deux fonctions aminées, donnant des sels neutres, et sans doute assez intéressante.

Ayant observé que des corps benzoylés possédant des substituants en différentes positions dans le noyau benzénique ne se saponifient pas avec la même vitesse, nous avons préparé les trois isomères nitrobenzoylés, mais dans aucun des cas le reste benzoylé n'était lié assez fortement au groupe alcoolique pour que le groupement carbéthoxylé puisse être enlevé seul.

Ces corps ont néanmoins une assez forte action anesthésique mais ils ne montrent aucun avantage sur ceux déjà connus.

2. — PRÉPARATION DES PIPÉRAZINES MONO- ET DI-SUBSTITUÉES

Pipérazine diméthyléthylcarbinol



Préparation de la base (1). — 6 parties d'hydrate de pipérazine sont chauffées au bain-marie à reflux. Quand tout est fondu, on ajoute, peu à peu en agitant bien après chaque addition, une partie d'oxyde de méthyl-éthyl-éthylène. On chauffe jusqu'à ce que l'oxyde d'éthylène ne reflue plus. On distille dans le vide l'eau, tout d'abord, puis l'hydrate de pipérazine en excès, et enfin la base qui passe de 125° à 160° sous 20 millimètres. On fait recristalliser cette base dans environ 4 parties d'éther de pétrole ou dans du benzène, et on l'obtient ainsi en prismes incolores de F. = 77-78°. Rendement environ 60 % de la théorie. La base est très soluble dans l'eau et dans les solvants organiques usuels. La base pure distille à 133° sous 20 millimètres sans se décomposer.

Chlorhydrates. — Le titrage avec $n/1$ HCl au tournesol donne le monochlorhydrate.

Calculé pour 1,670 gr. de la base.....	9,7 cm. ³ $n/1$ HCl
Trouvé.....	9,7

Titrer jusqu'à acidité au rouge Congo ; on obtient le *dichlorhydrate* calculé : $19,4 \text{ cm}^3 \text{ n/1 HCl}$: trouvé : $19,45 \text{ cm}^3$.

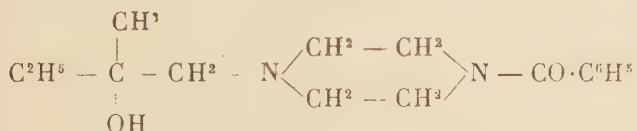
Le dichlorhydrate obtenu par évaporation à sec de sa solution aqueuse, est recristallisé dans l'alcool absolu. Il cristallise avec l'eau ($1/2 \text{ mol.}$) en petites plaques brillantes et incolores qui, gardées dans le vide sulfurique pendant 24 heures, ne perdent pas leur eau de cristallisation et fondent à 136° en se décomposant et avec formation de mousse.

Dosage du chlore (D'après la méthode de Volhard) :

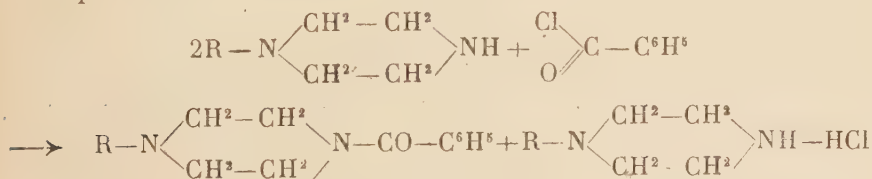
Calculé pour $\text{C}^8\text{H}^{20}\text{ON}^3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1/2 \text{ H}_2\text{O}$	27,95 % Cl
Trouvé : 0,1856 gr. subst. corr. à $14,65 \text{ cm}^3 \text{ n/10 AgNO}_3$	27,96 % Cl

Picrate. — On obtient le picrate en traitant la solution aqueuse du dichlorhydrate par une solution d'acide picrique saturée à froid. Il cristallise de l'alcool très dilué, en petites aiguilles jaunes qui fondent à 230° en se décomposant.

N-Benzoylpipérazine-diméthyl-éthyl-carbinol.



On dissout 3,44 gr. de la base (1) dans 20 cm^3 de benzène sec et on y ajoute 1,4 gr. de chlorure de benzoyle. Il se forme instantanément un précipité cristallisé blanc. On abandonne pendant la nuit à température ordinaire et on essore le lendemain en lavant au benzène et à l'éther anhydre. Le précipité blanc, bien cristallisé, est le monochlorhydrate de la base (1) suivant l'équation :



Du filtrat on chasse l'éther et le benzène au bain-marie et on distille ensuite, dans le vide, la base qui passe entre 240° et 250° sous 18 millimètres. Distillée encore une fois la base

passé à point fixe (247° sous 17 millimètres). C'est une huile épaisse et légèrement jaunâtre. Elle est soluble dans les solvants organiques usuels et elle est neutre au tournesol. Acidifiée jusqu'à acidité au Congo, elle donne le monochlorhydrate :

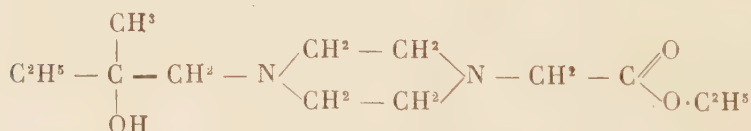
1,31 gr. de la base corr. à.....	4,80 cm ³ n/1 HCl
Calculé pour C ¹⁶ H ²⁴ O ² N ²	4,75 cm ³

Par évaporation le monochlorhydrate cristallise de la solution aqueuse en petites plaques. Recristallisé dans un mélange alcool-acétone il fournit le monochlorhydrate (petites plaques incolores. F. = 190°); il est franchement anesthésique.

Dosage du chlore (méthode de Volhard) :

Calculé pour C ¹⁶ H ²⁴ O ² N ² ·1 HCl — 1/2 H ² O	11,05 % Cl
Trouvé : 0,1813 gr. subst. corr. à 5,7 cm ³ n/10 AgNO ³ ...	11,14 % Cl

Ethyl diméthylcarbinol pipérazine acétate d'éthyle. — Nous avons ensuite cherché à préparer une pipérazine asymétriquement substituée, portant d'un côté un groupe carboxyle éthérifié et de l'autre un groupe alcoolique ; nous espérions en effet que ce corps benzoylé serait doué d'une action anesthésique très notable.



On dissout 17 grammes de la base (1) dans 20 cm³ de benzène en chauffant légèrement au bain-marie, puis on y ajoute 6,2 gr. de chloracétate d'éthyle. On abandonne le mélange pendant 2 heures à 40-50° puis, pendant la nuit, à la température ordinaire. De longues aiguilles incolores se déposent peu à peu. C'est le monochlorhydrate de la base (1). On filtre et du filtrat on chasse l'éther et le benzène au bain-marie et on distille dans le vide. La base passe à 183° sous 17 millimètres. Huile incolore et liquide. Rendement presque quantitatif.

Chlorhydrate. — En acidifiant on voit que le point de neutralisation tant au tournesol qu'au Congo correspond à celui du

monochlorhydrate ; une des fonctions basiques est donc neutralisée.

1,307 gr. de la base corr. à	4,95 cm ³ n/1 HCl
Calculé pour C ¹³ H ²⁶ O ³ N ²	5,05 cm ³

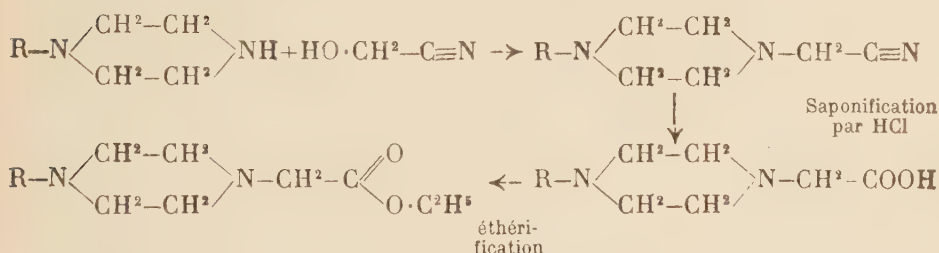
Le chlorhydrate peut être recristallisé de l'acétone en présence d'un peu d'alcool absolu. Il cristallise en poudre blanche. F. = 119°.

Dosage du chlore :

Calculé pour C ¹³ H ²⁶ O ³ N ² ·1 HCl.....	12,05 % Cl
Trouvé : 0,2031 gr. corr. à 6,9 cm ³ n/10 AgNO ³ ..	12,0 % Cl

Picrate. — Petites aiguilles jaunes en forme de faisceaux. F. = 178°.

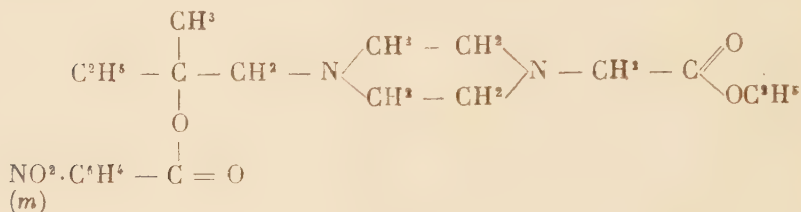
Le même corps peut être obtenu en préparant le nitrile correspondant qu'on saponifie d'abord et qu'on éthérifie ensuite :



On dissout 9 grammes de la base (1) dans 20 cm³ d'alcool absolu et on y ajoute 4 grammes de nitrile du glycol en chauffant à reflux pendant 1/2 heure environ au bain-marie bouillant. On distille et on recueille ce qui passe entre 175° et 182 sous 14 millimètres. Huile incolore dont l'odeur rappelle un peu celle de l'acide cyanhydrique.

Le nitrile distillé est dissous dans 20 cm³ d'alcool à 95 %. Dans cette solution on introduit un courant de gaz HCl sec jusqu'à saturation. La chaleur qui se dégage pendant cette réaction suffit à porter l'alcool à l'ébullition. Après un quart d'heure, un précipité blanc (NH⁴Cl) se dépose. On laisse refroidir et on met le flacon dans un mélange réfrigérant (glace et sel marin) en introduisant à nouveau de l'acide chlorhydrique jusqu'à saturation à froid. Abandonner dans la glacière pendant

24 heures, puis à la température ordinaire ; ajouter beaucoup d'eau, du CO^3Na^2 jusqu'à forte alcalinité ; extraire à l'éther ; sécher sur SO^4Na^2 , chasser l'éther au bain-marie et distiller dans le vide. On obtient une huile incolore passant à 180° sous 14 millimètres. Pour neutraliser à la fois au tournesol et au Congo il faut $4,5 \text{ cm}^3$ $n/1$ HCl pour 1,197 gr. de la base. Calculé : $4,55 \text{ cm}^3$ (1).



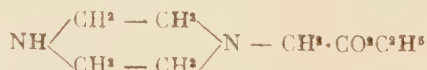
A 26 grammes de la base de N-éthyl-méthyl-éthanol-N'-éthyl-acétate-pipérazine, ajouter 2 grammes de chlorure de méta-nitrobenzoyle. Le mélange prend une couleur brune et s'échauffe fortement. Quand il n'y a plus de dégagement de chaleur on chauffe encore 1/4 d'heure au bain-marie bouillant. Le liquide brun, sirupeux, qui se forme, est traité avec du benzène et de l'éther anhydre ; une pâte se sépare. Ajouter quelques gouttes d'une solution étherée de HCl pour obtenir le dichlorhydrate et malaxer la pâte encore deux à trois fois avec de l'éther anhydre puis avec un peu d'acétone. On ajoute de nouveau de l'éther anhydre et on obtient ainsi un précipité en flocons qu'on essore et qu'on met dans un dessiccateur (3,5 gr.). On fait recristalliser dans 15 cm^3 d'alcool absolu : le dichlorhydrate se sépare sous forme d'une poudre cristalline blanche. F. = 172° .

Dosage du chlore :

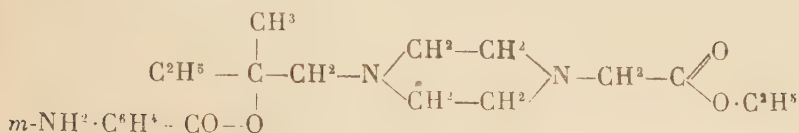
Calculé pour $\text{C}^{20}\text{H}^{29}\text{O}^6\text{N}^8 \cdot 2 \text{HCl}$	14,8 % Cl
Trouvé : 0,2010 gr. subst. corr. à $8,5 \text{ cm}^3$ $n/10$ AgNO^3 ...	15,0 + Cl

Le picrate est une poudre cristalline jaune fondant à 175° .

(1) Remarquons que $(\text{CH}^3)^2 - \text{N} - \text{CH}^3 - \text{CO}^2\text{C}^2\text{H}^5$ est basique et que son sel chlorhydrique est neutre. On ne s'explique pas que



soit neutralisé par une seule molécule d' HCl .

Réduction du corps nitré.

La réduction se fait par le protochlorure d'étain en solution aqueuse d'acide chlorhydrique.

A	Produit méta-nitré.....	1,0 gr.
	Eau	10 cm ³
B	SnCl ²	2,5 gr.
	Eau.....	4 cm ³
	HCl conc.....	25 cm ³

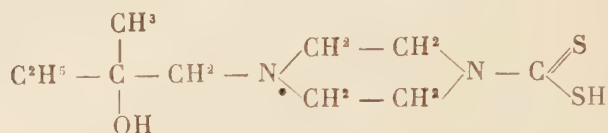
Lorsque (B) est complètement dissous, on verse (A) dans (B) par petites portions et en agitant violemment. Il se fait un précipité huileux qui se redissout après quelques heures. Abandonner pendant 12 heures puis neutraliser la solution claire par la soude (en léger excès) en refroidissant énergiquement et en présence d'éther jusqu'à redissolution du précipité formé. Extraire 3 fois à l'éther, sécher sur du sulfate de soude, chasser l'éther au bain-marie. Il reste une huile jaunâtre qui ne cristallise pas à la température ordinaire et qu'on transforme en chlorhydrate par addition d'une solution éthérée de HCl jusqu'à acidité au Congo. Malaxer avec de l'éther et de l'acétone : le chlorhydrate se précipite sous forme d'une masse visqueuse qu'on essore rapidement et qu'on porte ensuite dans le vide sulfurique. On obtient finalement une poudre blanche, très hygroscopique. Recristalliser dans l'alcool absolu. F. = 173-174°. Ce corps est nettement anesthésique sur la langue.

Dosage du chlore :

Calculé pour C ²⁰ H ³¹ O ⁴ N ³ . 3 HCl	21,6 %
Trouvé ; 0,1575 gr. usent 9,5 cm ³ n/10 AgNO ³	21,4 %

Le *picrate* se sépare de la solution aqueuse à l'état huileux puis il se prend en masse. F. = 169° en se décomposant.

Produit d'addition du sulfure de carbone de la base (1).



Dithiocarbamate de pipérazine diméthyléthylcarbinol. — Quand on ajoute à la solution alcoolique de la base (1) du sulfure de carbone en excès, il se fait une réaction avec dégagement de chaleur avec formation d'un précipité blanc bien cristallisé. F. = 137°.

Dosage de l'azote (Kjeldahl) :

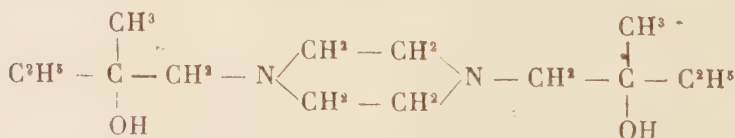
Calculé pour $\text{C}^2\text{H}^5\text{ON} \cdot \text{CS}^2$	11,29 %
Trouvé : 0,0922 gr. $\rightarrow$ 1,55 cm ³ n/1 SO^4H^2	11,2 %

Sel de soude. — On dissout 1,72 gr. de la base (1) dans 5 cm³ d'alcool absolu et on y ajoute une solution d'éthylate de sodium (0,23 gr. de Na dans 10 cm³ d'alcool absolu). Dans cette solution on verse 0,76 gr. CS^2 à froid, puis on abandonne à la température ordinaire pendant plusieurs heures. On distille la plus grande partie de l'alcool au bain-marie et au résidu on ajoute un peu d'éther. Il se forme un précipité qu'on essore et qu'on sèche dans un dessiccateur. On le recristallise dans de l'acétone, et le sel de soude du dithiocarbamate se dépose en très petites aiguilles incolores groupées autour d'un centre en formant des sphéroïdes. F. = 225-226° (décomposition). Ce sel de soude est très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool et l'acétone.

Dosage de l'azote (Kjeldahl) :

Calculé pour $\text{C}^2\text{H}^5\text{ON}^2\text{S}^2\text{Na}$	10,4 %
Trouvé : 0,2179 gr. subst. usent 1,65 cm ³ n/1 SO^4H^2	10,6 % N

Pipérazine-bis (diméthyléthylcarbinol),



Chauffer au bain-marie, à reflux, une molécule d'hydrate de

pipérazine (19,4 gr.) avec deux molécules d'oxyde d'éthyl-méthyl-éthylène (17,2 gr.), comme dans le cas de la base (1). Après refroidissement extraire à l'éther, sécher sur du sulfate de soude, chasser l'éther au bain-marie et distiller dans le vide. Recueillir ce qui passe entre 170° et 190° sous 20 millimètres. Distillée une seconde fois, la base passe entre 183 et 186° sous 19 millimètres : c'est une huile incolore qui se prend rapidement en masse cristalline. F. 33°. Très soluble dans les solvants organiques usuels d'où nous n'avons pas pu la faire recristalliser. Soluble dans l'eau.

Chlorhydrate. — Titrer jusqu'à neutralité au tournesol. On obtient le monochlorhydrate.

0,928 gr. de la base usent	3,6 cm ³ n/1 HCl
Calculé pour C ¹⁴ H ³⁰ ON ²	3,6 cm ³ n/1 HCl

Acidifier jusqu'à acidité au Congo ; on obtient le dichlorhydrate.

Calculé	7,2 cm ³ n/1 HCl
Trouvé	7,25 cm ³

Evaporer le dichlorhydrate au bain-marie dans le vide à sec et le dissoudre à chaud dans une solution saturée de NaCl à froid ; traiter avec du noir animal ; filtrer. Il se dépose de petits prismes qu'on sèche à 100°. Recristalliser encore une fois dans l'alcool absolu ; le dichlorhydrate cristallise en petits prismes plats et incolores qui fondent à 218° (décomposition).

Dosage du chlore (Volhard) :

Calculé pour C ¹⁴ H ³⁰ O ² N ² ·2HCl	21,4 % Cl
Trouvé : 0,1592 gr. subst. corr. à 9,5 cm ³ n/10 AgNO ³ ..	21,2 % Cl

Picrate — Après recristallisation dans l'alcool très dilué, le picrate se dépose en petites aiguilles d'un jaune citron. F. = 221° (décomposition).

Dérivé dibenzoylé C²⁸H³⁸O⁴N². — On ajoute 11 grammes de chlorure de benzoyle à 10 grammes de NN'-bis (éthyl-méthyl-carbinole-pipérazine), et on chauffe avec précaution au bain-marie. Après 5 minutes environ le liquide commence à se colorer en brun. Il faut alors retirer du bain-marie car il se produit un

brusque dégagement de chaleur et le liquide se prend en une masse cristalline d'un brun foncé après digestion au bain-marie avec de l'alcool et de l'acétone. Une poudre cristalline blanche se sépare qu'on essore et qu'on lave avec de l'acétone. Recristalliser dans l'acide acétique glacial : poudre blanche qui est insoluble dans presque tous les solvants organiques et très peu soluble dans l'eau, très soluble dans l'acide acétique glacial. Ce dichlorhydrate fond à 199°.

Dosage du chlore :

Calculé : $C^{18}H^{20}O^4N^2 \cdot 2HCl$,.....	13,17 % Cl
Trouvé : 0,2093 gr. corr. à 7,7 cm ³ n/10 $AgNO^3$..	13,04 % Cl

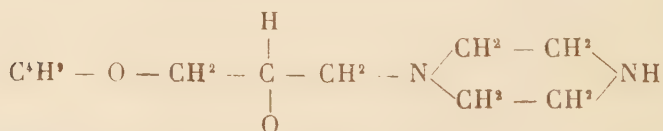
La solution aqueuse est acide au tournesol et neutre au Congo. Faible action anesthésique sur la langue.

On prépare la base libre à partir d'une solution aqueuse du dichlorhydrate traitée par l'alcali. On extrait à l'éther, on sèche sur du sulfate de soude, on chasse l'éther au bain-marie et on recristallise la base dans l'éther de pétrole. Petits cristaux cubiques, incolores, de F. = 86-87°.

Picrate. — Le picrate cristallise de l'alcool dilué en petites aiguilles jaunes. F. = 195°.

Des essais pour préparer un produit monobenzoylé en employant seulement la quantité calculée de chlorure de benzoyle ne nous ont pas donné la corps cherché ; nous n'avons obtenu par cette réaction qu'une petite quantité de produit dibenzoylé et le reste de l'amino-alcool n'a pas été attaqué.

Pipérazine butyloxyméthyl-méthylcarbinol.



Modification de la préparation de la base (1) décrite plus haut (p. 66) en chauffant au bain d'huile à 130-140°. En partant de 97 grammes d'hydrate de pipérazine (5 fois plus que la quantité théorique) et 13 grammes d'oxyde d'éthylène, on n'obtient que du dérivé monosubstitué. La base passe entre 185-188° sous 30 millimètres. C'est une huile incolore qui ne cristallise pas à la température ordinaire.

Titrer au tournesol. On use pour 0,174 gr. de la base 8,2 cm³ n/1 HCl au lieu de 8,05 cm³ (théorie). Le dichlorhydrate forme de petites aiguilles incolores en fer de lance. Recristallisé dans un mélange d'alcool et d'acétone il fond à 108-109°.

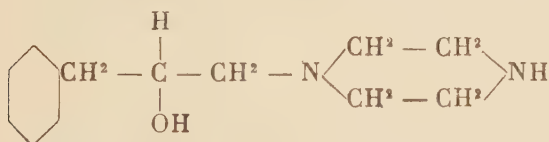
Dosage du chlore :

Calculé pour C ¹¹ H ¹⁴ O ² N ² . 2HCl.....	24,4 % Cl
Trouvé : pour 0,1631 gr. subst. corr. à 11,3 cm ³ n/10 AgNO ³ .	24,5 % Cl

Picrate. — Plaques minces et brillantes, d'un jaune soufre. F. = 204°.

Produit d'addition du sulfure de carbone. Dithiocarbamate de pipérazine butyloxyméthyl-méthyl-carbinol. — En ajoutant du CS² à une solution alcoolique de la base, on obtient un précipité blanc fondant à 113°. C'est le produit d'addition d'une molécule de la base avec une molécule de sulfure de carbone.

Pipérazine méthylbenzylcarbinol



Hydrate de pipérazine	70 grammes
Oxyde de benzyl-éthylène	35 grammes

Voulant surtout étudier les propriétés du dérivé disubstitué, nous avons pris cette fois de l'hydrate de pipérazine en moins grand excès. La préparation se fait de la même façon que pour la base (1) (p. 66), mais en chauffant pendant 3 à 4 heures au bain d'huile à 140-150°. En distillant on obtient une première fraction passant jusqu'à 220° sous 20 millimètres ; c'est la pipérazine monosubstituée. Distillée encore une fois elle passe entre 205 et 208° sous 18 millimètres sous forme d'une huile incolore et sans odeur, qui se prend en masse cristalline au bout de quelques jours. F. = 63-64°.

Chlorhydrates. — En neutralisant au tournesol on obtient le monochlorhydrate :

1 334 grammes de la base corr. à.....	6,1 cm ³ n/1 HCl
Calculé pour C ¹⁸ H ²⁰ ON ² ,.....	6,07 cm ³

Acidifier jusqu'à acidité au Congo pour obtenir le dichlorhydrate.

Trouvé	12,15 cm ³ n/1 HCl
Calculé	12,13 cm ³

La solution aqueuse du dichlorhydrate est évaporée à sec dans le vide au bain-marie ; le résidu est recristallisé dans un mélange d'alcool absolu et d'acétone d'où l'on obtient le dichlorhydrate en forme de petites aiguilles incolores de F. = 147-148°. Sécher pendant quelques heures à 105° et laisser refroidir dans le vide sulfurique.

Dosage du chlore :

Calculé pour C ¹³ H ³⁰ ON ² .2HCl	24,2 % Cl
Trouvé : 0,1786 gr. subst. corr. à 11,45 cm ³ n/10 AgNO ³ .	24,0 % Cl

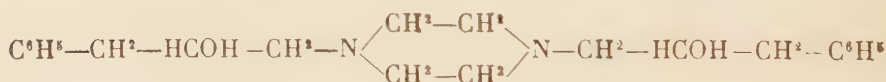
Picrate. — De la solution aqueuse du dichlorhydrate. Petits prismes d'un jaune citron fondant à 209°.

Produit d'addition de CS². — Précipité blanc légèrement jaunâtre fondant à 91°.

Dosage de l'azote (Kjeldahl) :

Calculé pour C ¹³ H ³⁰ ON ² .CS ²	9,5 % N
Trouvé : 0,1831 gr. subst. corr. 1,2 cm ³ SO ⁴ H ²	9,9 % N

Pipérazine bis [Méthyl-benzyl-carbinol].



Après distillation de la base précédente monosubstituée, il reste dans le ballon une huile épaisse et brune qu'on ne peut pas distiller sans la décomposer. On reprend tout le résidu par l'alcool et l'acétone à chaud ; on traite avec du noir animal et on filtre à chaud. Dans le filtrat il se sépare un précipité blanc fondant à 105° environ. Après 4 recristallisations le point de fusion est monté à 136° et reste constant. La base ainsi obtenue est un produit bien cristallisé en forme de petites plaques incolores, solubles dans l'acétone, l'alcool, le benzène et le chloroforme ; peu solubles dans l'éther et l'éther de pétrole ; presque insolubles dans l'eau.

Pour la préparation du monochlorhydrate, on neutralise une suspension de la base dans un peu d'eau par $n/1$ HCl au tournesol. A ce moment tout le monochlorhydrate se dissout.

0,720 gr. de la base corr. à.....	2,1 cm ³ $n/1$ HCl
Calculé pour $C^{12}H^{10}O^2N^2$	2,05 cm ³ $n/1$ HCl

Par évaporation de la solution aqueuse à sec et recristallisation dans l'alcool, on obtient le monochlorhydrate en petites plaques incolores groupées concentriquement. F. = 167°.

Ce corps est très fortement anesthésique sur la langue.

Dosage du chlore :

Calculé pour $C^{12}H^{10}O^2N^2$, 1 HCl.....	9,1 % Cl
Trouvé : 0,4694 gr. corr. à 4,50 cm ³ $n/10$ AgNO ³ ...	9,3 % Cl

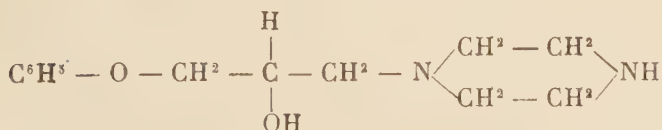
La base titrée jusqu'à acidité au Congo donne le dichlorhydrate qui cristallise déjà dans la solution aqueuse. On fait recristalliser le dichlorhydrate dans l'alcool à 90° et on l'obtient ainsi sous forme de petites aiguilles incolores fondant à 229°.

Dosage du chlore :

Calculé pour $C^{12}H^{10}O^2N^2 \cdot 2$ HCl.....*	16,65 % Cl
Trouvé : 0,4682 gr. corr. à 7,9 cm ³ $n/10$ AgNO ³ ..	16,65 % Cl

Picrate. — Petites plaques minces, rhomboïques. F. 228-230° (décomposition).

Pipérazine phénoxydiméthylcarbinol



Hydrate de pipérazine.....	40 grammes
$C^6H^5 - O - CH^2 - \underset{\substack{ \\ O}}{CH} - CH^2$	20 grammes

Chauffer pendant 3 à 4 heures à 150° et puis distiller dans le vide. Recueillir ce qui passe entre 225 et 245° sous 20 millimètres. On obtient ainsi 20 grammes d'une huile épaisse jaunâtre. Cette fraction est distillée encore une fois ; la base passe

78 CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ANESTHÉSIFIQUES LOCAUX

entre 220 et 225° sous 16 millimètres. Après 2 jours l'huile se prend en masse cristalline qui commence à se ramollir entre 45 et 50° et est fondue complètement entre 58 et 59°. Très soluble dans l'éther, l'acétone, l'alcool, le benzène et le chloroforme ; moins soluble dans l'eau.

Chlorhydrate. — Additionné d'HCl jusqu'à neutralité au tournesol le corps précédent donne le monochlorhydrate, très soluble dans l'eau,

1,474 grammes de la base corr. à.....	6,2 cm ³ n/1 HCl
Calculé pour C ¹³ H ²⁰ O ² N ²	6,24 cm ³ n/1 HCl

en présence de Congo on obtient le dichlorhydrate :

1,474 grammes corr. à.....	12,45 cm ³ n/1 HCl
Calculé	12,50 cm ³

Evaporer à sec la solution aqueuse du dichlorhydrate et recrystalliser dans un mélange d'alcool et d'acétone. Aiguilles courtes, incolores. F. = 156°.

Dosage du chlore :

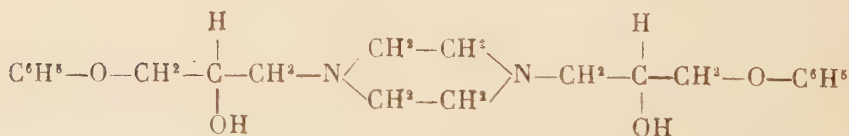
Calculé pour C ¹³ H ²⁰ O ² N ² .2 HCl.....	23,0 % Cl
Trouvé : 0,2004 gr. corr. 13,05 cm ³ n/10 AgNO ³ ..	23,09 % Cl

Picrate. — Prismes jaunes, plats. Le point de fusion n'est pas net (210° environ en se décomposant) ; il dépend de la vitesse avec laquelle on chauffe.

Le produit d'addition avec le sulfure de carbone se prépare, comme déjà décrit plus haut, en ajoutant du CS² à une solution alcoolique de la base monosubstituée. Précipité blanc. F. = 124°.

Comme dans les cas précédents ce produit d'addition est formé d'une molécule de la base avec une molécule de CS².

Pipérazine bis (phénoxydiméthylcarbinol)



Après distillation de la base monosubstituée, on reprend le résidu visqueux et brun foncé par l'alcool et l'acétone à chaud.

Un précipité brun cristallin se sépare ; on le fait recristalliser dans l'acétone et on obtient ainsi la base disubstituée de F. = 135°.

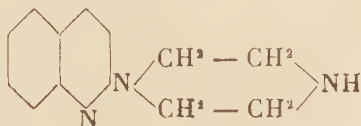
Chlorhydrate. — A la suspension de la base dans un peu d'eau on ajoute de l'HCl normal jusqu'à acidité au Congo. Par chauffage, dissolution complète dans la solution aqueuse, d'où le chlorhydrate est obtenu par évaporation à sec. Recristallisé dans l'alcool à 96°, on l'obtient en forme de longues plaques minces, incolores (aiguilles plates) qui commencent à se ramollir en se colorant en brun à 220°, mais qui ne sont complètement fondues qu'à 231° (décomposition). Le chlorhydrate est soluble dans l'eau chaude mais très peu dans l'eau froide. Il est très anesthésique.

Dosage du chlore :

Calculé pour $C^{12}H^{10}O^4N^2 \cdot 2 HCl$	15,50 % Cl
Trouvé : 0,1455 gr. corr à 6,5 cm ³ n/10 AgNO ³ .	15,80 % Cl

Le *picrate* est précipité en ajoutant à la solution aqueuse du dichlorhydrate une solution aqueuse d'acide picrique saturée à froid : petites plaques jaunes très minces. F. = 223° (décomposition).

Pipérazine α -quinoléine



A 25 grammes d'hydrate de pipérazine contenus dans un ballon surmonté d'un réfrigérant à reflux et chauffé au bain d'huile à 140°, on ajoute peu à peu 5 grammes de α -chloroquinoléine dissoute dans 5 cm³ d'alcool absolu. Agiter violemment après chaque addition du chloroquinoléine. Chauffer encore une heure à 140° puis laisser refroidir. De petites plaques cristallisées se séparent. Distiller dans le vide l'hydrate de pipérazine en excès, puis acidifier le résidu dilué avec de l'eau jusqu'à acidité au tournesol. Filtrer le léger précipité qui s'est formé, probablement le chlorhydrate de la pipérazine disubstituée. Le filtrat, rendu alcalin par NaOH, est extrait à l'éther ; la solution étherée est séchée sur Na²CO³ et l'éther chassé au bain-marie.

On obtient 2,5 gr. d'une huile jaunâtre qui se prend en masse immédiatement. Cette pâte est très soluble dans l'acétone, l'alcool, le benzène, le chloroforme, l'éther acétique et le toluène, mais une fois prise en masse elle est presque insoluble dans l'éther et l'éther de pétrole. Comme la base n'a pas pu être recristallisée dans aucun de ces solvants, elle a été acidifiée au tournesol par HCl normal afin d'obtenir le monochlorhydrate qui est soluble dans l'eau. On traite par le noir animal ; on évapore à sec au bain-marie dans le vide ; il reste un résidu brun qu'on fait recristalliser dans à peu près 10 fois son poids d'alcool à 96°. Le monochlorhydrate ainsi obtenu (longues plaques légèrement brunâtres) est mélangé avec un peu de dichlorhydrate (longues aiguilles), ce qui indique qu'à neutralité au tournesol on n'obtient pas seulement le monochlorhydrate, comme dans le cas des autres pipérazines monosubstituées. Les deux chlorhydrates n'ayant pu être séparés complètement par recristallisation, le dosage de chlore fournit des chiffres trop élevés.

Dosage de chlore.

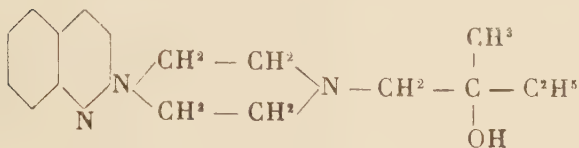
Calculé pour $C^{13}H^{16}N^3 \cdot 1 \text{ HCl}$	14,24 % Cl
Trouvé : 0,2085 gr. corr. à 8,5 cm ³ n/10 AgNO ₃ ..	14,8 % Cl

Le *picrate* obtenu de la solution aqueuse du chlorhydrate, est recristallisé dans l'eau. Longs prismes jaune citron. F. = 243-245° (décomposition).

A noter que pendant l'extraction à l'éther, la base s'est séparée en grande partie dans la couche aqueuse sous forme de gros flocons blancs qui n'ont pu être extraits à l'éther. On acidifie donc la couche aqueuse par HCl jusqu'à forte acidité au Congo et on ajoute à la solution aqueuse, concentrée par évaporation au bain-marie, de l'alcool absolu et de l'acétone jusqu'à trouble persistant. On obtient ainsi le dichlorhydrate. Longues aiguilles en gerbes. Recristallisé d'abord dans une solution aqueuse saturée de NaCl, à froid, puis dans l'alcool à 96°, de longues aiguilles incolores précipitent. Sécher à 110°. F. = 229-231° (décomposition).

Le dichlorhydrate cristallise avec une molécule d'eau et ne perd pas cette eau de cristallisation dans le vide sulfurique.

Calculé pour $C^{13}H^{16}N^3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1\text{H}_2\text{O}$	23,4 % Cl
Trouvé : 0,1886 gr. corr à 12,5 cm ³ n/10, AgNO ₃ ..	23,5 % Cl

Quinoléine pipérazinediméthyléthylcarbinol

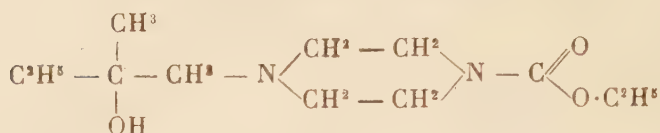
On dissout 1,65 gr. de 1-chloroquinoléine dans un peu de benzène et on y ajoute une solution de 3,44 gr. de N-éthyl-méthyl-éthanol-pipérazine, dans 20 cm³ de benzène. Chauffer le mélange dans un tube scellé, pendant 6 heures, à 130°. Après refroidissement, un chlorhydrate se sépare ; on l'essore rapidement en le lavant avec du benzène et de l'éther. C'est le monochlorhydrate de la base (1). Du filtrat jaunâtre on chasse, au bain-marie, l'éther et le benzène. Il reste 2,6 gr. d'une huile qui commence à cristalliser aussitôt. Cette base, n'ayant pu être recristallisée en si petite quantité, a été reprise par l'éther. On acidifie par une solution étherée de HCl jusqu'à acidité au Congo et, après filtration, on obtient le chlorhydrate. Redissous dans l'alcool éthylique à chaud et traité par le noir animal, le chlorhydrate cristallise si on ajoute quelques gouttes d'éther anhydre au filtrat. On met dans la glacière et après quelques heures on essore le chlorhydrate en le lavant à l'alcool absolu et à l'éther. Légèrement acide au tournesol. F. = 247° (décomposition).

Dosage du chlore :

Calculé pour C ¹⁴ H ¹⁸ ON ² · 2HCl:	19,09 % Cl
Trouvé: 0,1762 gr. subst. corr. à 9,5cm ³ n/10 AgNO ³	19,0 % Cl

Mis sur la langue, ce chlorhydrate produit une faible action anesthésique.

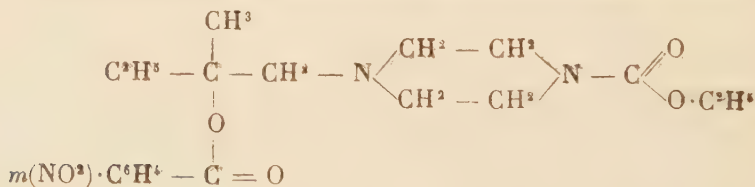
Le *picrate* précipite de la solution aqueuse du dichlorhydrate additionnée d'une solution d'acide picrique saturée à froid. Prismes jaune soufre qui commencent à se ramollir à 140° environ mais dont la fusion n'est complète qu'à 168-169°.

Carbéthoxyl pipérazine-diméthyléthylcarbinol

On dissout 15 grammes de pipérazine-diméthyléthylcarbinol dans 50 cm³ de benzène, et on ajoute peu à peu dans le mélange, en ayant soin de bien refroidir, 10 grammes de l'éther chlorocarbonique. Il se forme instantanément un précipité blanc cristallin. On chauffe ensuite un peu au bain-marie puis on essore le chlorhydrate formé après refroidissement, en lavant à l'éther. On sèche à 100°. Rendement : 24,5 gr. de chlorhydrate N-diméthyl-éthyl-carbinol-N'-carbéthoxyle pipérazine (95 % de la théorie). Recristallisé dans l'alcool à 95° on l'obtient en petites plaques incolores fondant à 171° (décomposition). Pour libérer la base, dissoudre 20 grammes du chlorhydrate dans 30 cm³ d'eau, et ajouter, en refroidissant bien, du Na²CO³ et quelques gouttes de NaOH jusqu'à ce que la solution ne se trouble plus lorsqu'on y verse de la soude. Extraire 3 à 4 fois à l'éther au bain-marie. Distiller la base dans le vide ; elle passe à 184° sous 16 millimètres : huile incolore qui ne cristallise pas à la température ordinaire.

Dosage du chlore :

0,2041 gr. subst. corr. à 7,4 cm ³ n/10 AgNO ³	12,80 % Cl
Calculé pour C ¹³ H ²⁵ O ³ N ² .1 HCl.....	12,65 % Cl

Carbéthoxyl-pipérazine diméthyléthyl-m-nitrobenzoylcarbinol.

On ajoute à 4 grammes de la base 3,05 gr. de chlorure de m-nitrobenzoyl et on chauffe le mélange pendant 1/4 d'heure au bain-marie bouillant. Tout se dissout, mais au bout de quelques

minutes le mélange commence à se colorer en brun et un précipité jaunâtre se sépare. On l'abandonne pendant 24 heures à la température ordinaire puis on le malaxe avec de l'acétone et de l'éther. Précipité cristallin blanc qu'on essore. On obtient 15 grammes du dérivé *m*-nitrobenzoylé qu'on recristallise dans un peu d'alcool à 96°. Petites plaques incolores qui commencent à se ramollir vers 133° et fondent seulement, en se décomposant, à 145°.

Ce produit est très amer et a une forte action anesthésique.

Dosage du chlore :

Calculé pour $C^{12}H^{23}O^4N^3 \cdot 4 HCl$	8,3 % Cl
Trouvé : 0,2255 gr. subst. corr. à 5,5 cm ³ n/10 AgNO ³	8,6 % Cl

Essai pour enlever le groupement carbéthoxyle.

Nous avons essayé d'enlever le groupement carbéthoxylé par saponification avec de la soude normale. 4 grammes du produit méta-nitré ont été additionnés de 25 cm³ de NaOH normale. Il se sépare une masse jaune huileuse et visqueuse. On agite pendant 2 heures dans un flacon fermé d'un bouchon de verre et on chauffe ensuite 2 fois au bain-marie bouillant pendant 5-10 minutes en agitant chaque fois après le chauffage jusqu'à refroidissement. On extrait ensuite la base à l'éther. La solution éthérée est séchée sur du sulfate de soude et l'éther chassé au bain-marie. La base (huile jaune) a été titrée par HCl normale jusqu'à acidité au Congo :

Calculé pour $C^{12}H^{23}O^4N^3$	7,10 cm ³ n/1 Cl
Trouvé pour 2,274 gr.	7,50 cm ³ n/1 Cl

Une partie importante du groupe alcoolique benzoylé a été saponifiée par ce traitement. En acidifiant la couche aqueuse venant de l'extraction éthérée par HCl on récupère 0,3 gr. de l'acide *m*-nitro-benzoïque à l'état presque pur. La solution aqueuse du chlorhydrate de la base est traitée ensuite par du noir animal et évaporée dans le vide au bain-marie.

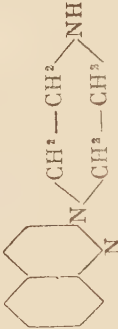
Il reste une masse visqueuse brune qu'on reprend par l'alcool absolu. On amorce la cristallisation par quelques gouttes d'éther (petites plaques incolores). Recristallisé dans l'acétone et quelques gouttes d'alcool absolu, le chlorhydrate commence à se ramollir à 143° et fond à 161° (décomposition).

La réduction du groupe nitré se fait au moyen du protochlorure d'étain en solution aqueuse d'acide chlorhydrique. On dissout 1,1 gr. du dérivé nitré dans 10 cm³ d'eau et 2 cm³ d'alcool (solution 1). Dans une autre fiole on mélange 3,5 gr. de SnCl₂, 5 cm³ d'eau et 3,5 cm³ d'acide chlorhydrique concentré (solution 2). Lorsque (2) est complètement dissous, on verse petit à petit dans (1) en agitant fortement. Précipité blanc qui se redissout complètement après quelques heures. On neutralise par la soude en léger excès en présence d'éther tout en refroidissant énergiquement. Le précipité formé se redissout complètement. Extraire 2 à 3 fois à l'éther, sécher sur du sulfate de soude, puis chasser au bain-marie. On obtient ainsi la base sous forme d'une huile jaunâtre qu'on transforme en chlorhydrate par une solution étherée de HCl jusqu'à acidité au Congo. Masse visqueuse, brune, qu'on malaxe avec de l'acétone et de l'éther anhydre. Abandonné quelques jours dans le dessiccateur, le chlorhydrate se prend en une masse solide, légèrement brune, qui devient collante à l'air.

On peut déceler la présence d'une fonction aminée diazotable en versant une solution aqueuse de chlorhydrate acidifiée avec quelques gouttes d'HCl et de NaNO₂ dans une solution alcaline de résorcine ou de b-naphtal. Il se développe instantanément une coloration rouge intense. Comme nous n'avons pas réussi à obtenir le produit aminé à l'état cristallisé et pur, nous n'avons pas pu en faire l'analyse et prouver ainsi que le corps a une fonction imino libre, c'est-à-dire que le groupement carbéthoxyle a complètement disparu.

Nous avons préparé, de la façon déjà décrite pour le dérivé méta-nitré, les isomères ortho et para-nitrés. Dans tous les cas nous avons remarqué les mêmes phénomènes. Le dérivé ortho-nitro-benzoylé s'est montré d'ailleurs le moins stable, si bien que la plus grande partie du groupe alcoolique o-nitrobenzoylé a été saponifiée.

Dans aucun cas nous n'avons pu obtenir le chlorhydrate du dérivé aminé à l'état cristallisé et pur.

	Base Eb	Dichlorhydrate F	Picrate F	Base F	Addition Cs ₂	Sel de Na du dithio- carbamate
I. — <i>Pipérazines monosubstituées.</i>						
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}^2\text{H}_5 - \text{C} - \text{CH}_3 - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{CH}_3 - \text{CH}_3 \\ \diagdown \end{array} \text{NH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	130°/20 mm.	186°	230°	77-78	137	225-226
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C}^4\text{H}_9 - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{CH}_3 - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{CH}_3 - \text{CH}_3 \\ \diagdown \end{array} \text{NH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	185-188/30 mm.	108-109°	204	—	113	—
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C}^6\text{H}_5 - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{CH}_3 - \text{CH}_3 \\ \diagdown \end{array} \text{NH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	205-208/48 mm.	147-148	209	63-64	91	—
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C}^6\text{H}_5 - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{CH}_3 - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{CH}_3 - \text{CH}_3 \\ \diagdown \end{array} \text{NH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	220-225/46 mm.	156	210	58-59	124	—
	—	229-231 trichlorhydrate	243-245	—	—	—

	Base Eb	Dichlorhydrate F	Picrate F	Base F	
II. — <i>Pipérazines disubstituées.</i>					
$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}^{\text{H}^5} - \text{CH}^3 - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{CH}^2 - \text{CH}^2 \\ \diagdown \text{CH}^3 - \text{CH}^3 \end{array} \text{N} - \text{CH}^2 - \text{C}^{\text{H}^6} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{OH} \qquad \qquad \qquad \text{OH} \end{array} $	183-186/49 b.m.	248	224	33	—
Dérivé dibenzoylé.....	—	199	195	86-87	—
$ \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C}^{\text{H}^{16}} - \text{CH}^2 - \text{C}^{\text{H}^2} - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{CH}^2 - \text{CH}^2 \\ \diagdown \text{CH}^2 - \text{CH}^2 \end{array} \text{N} - \text{CH}^2 - \text{C}^{\text{H}^2} - \text{C}^{\text{H}^{15}} \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \\ \text{OH} \qquad \qquad \qquad \text{OH} \qquad \qquad \qquad \text{OH} \end{array} $	(mono-HCl)..... (di-HCl).....	167 229	228-230	132	fortement anes- thésique
$ \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C}^{\text{H}^5} - \text{O} - \text{CH}^2 - \text{C}^{\text{H}^2} - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{CH}^2 - \text{CH}^2 \\ \diagdown \text{CH}^2 - \text{CH}^2 \end{array} \text{N} - \text{CH}^2 - \text{C}^{\text{H}^2} - \text{C}^{\text{H}^{16}} \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \\ \text{OH} \qquad \qquad \qquad \text{OH} \qquad \qquad \qquad \text{OH} \end{array} $	—	231	223	135	fortement anes- thésique
III. — <i>Pipérazines avec des substituants différents.</i>					
$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}^{\text{H}^{16}} - \text{C}^{\text{H}^5} - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{CH}^3 - \text{CH}^3 \\ \diagdown \text{CH}^3 - \text{CH}^3 \end{array} \text{N} - \text{C}^{\text{O}} - \text{C}^{\text{H}^{16}} \\ \\ \text{OH} \end{array} $	247/46mm	mono- 190	—	—	franchement anes- thésique

Base Eb	Chlor- hydrate F	Picrate F	Base F
III (suite). — <i>Pipérazines avec des substituants différents.</i> $ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}^2\text{H}_5 - \text{C} - \text{CH}_3 - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \diagdown \\ \diagdown \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \diagup \end{array} \text{N} - \text{CH}_2 - \text{C} \equiv \text{N} \\ \\ \text{OH} \end{array} $	—	—	
$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}^2\text{H}_5 - \text{C} - \text{CH}_3 - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \diagdown \\ \diagdown \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \diagup \end{array} \text{N} - \text{CH}_2 - \text{C} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \\ \diagdown \end{array} \text{O} \cdot \text{C}^2\text{H}_5 \\ \\ \text{OH} \end{array} $	mono 119	178	
$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}^2\text{H}_5 - \text{C} - \text{CH}_3 - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \diagdown \\ \diagdown \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \diagup \end{array} \text{N} - \text{CH}_2 - \text{C} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \\ \diagdown \end{array} \text{O} \cdot \text{C}^2\text{H}_5 \\ \\ \text{OH} \end{array} $	—	175	
$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}^2\text{H}_5 - \text{C} - \text{CH}_3 - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \diagdown \\ \diagdown \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \diagup \end{array} \text{N} - \text{CH}_2 - \text{C} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \\ \diagdown \end{array} \text{O} \cdot \text{C}^2\text{H}_5 \\ \\ \text{O} \end{array} $	di-172	175	
$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}^2\text{H}_5 - \text{C} - \text{CH}_3 - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \diagdown \\ \diagdown \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \diagup \end{array} \text{N} - \text{CH}_2 - \text{C} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \\ \diagdown \end{array} \text{O} \cdot \text{C}^2\text{H}_5 \\ \\ \text{O} \end{array} $	—	169	
$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}^2\text{H}_5 - \text{C} - \text{CH}_3 - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \diagdown \\ \diagdown \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \diagup \end{array} \text{N} - \text{CH}_2 - \text{C} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \\ \diagdown \end{array} \text{O} \cdot \text{C}^2\text{H}_5 \\ \\ \text{O} \end{array} $	di- 173-174	169	
$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}^2\text{H}_5 - \text{C} - \text{CH}_3 - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \diagdown \\ \diagdown \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \diagup \end{array} \text{N} - \text{CH}_2 - \text{C} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \\ \diagdown \end{array} \text{O} \cdot \text{C}^2\text{H}_5 \\ \\ \text{O} \end{array} $	—	169	

	Base Eb	Chlor- hydrate F	Picrate F	Base F	
III (suite). — <i>Pipérazines avec des substituants différents.</i> <chem>CC(C)(O)C1CN(CCN1)C23CCCCC2N3</chem> <chem>CC(C)(O)C(C)C1CN(CCN1)C(=O)OCC</chem> <chem>CC(C)C(C)C1CN(CCN1)C(=O)OCC</chem> <chem>CC(C)C(C)C(=O)Oc1ccc(cc1[N+](=O)[O-])[N+](=O)[O-]</chem> <chem>CC(C)C(C)C(=O)Oc1ccc(cc1[N+](=O)[O-])[N+](=O)[O-]</chem> <chem>CC(C)C(C)C(=O)Oc1ccc(cc1[N+](=O)[O-])[N+](=O)[O-]</chem>	—	di-247	168-169		
	184/16 mm.	mono-174	huileux		
	—	mono 1) <i>o</i> -(hy- groscopique) 2) <i>m</i> -145° (déc.) 3) <i>p</i> -163° (déc.)	—		

CONCLUSIONS

En résumé, dans le premier chapitre de ce travail nous avons étudié la synthèse de plusieurs homologues de l'éphédrine à l'état racémique. Parmi eux nous avons isolé les deux stéréoisomères racémiques de l'homologue supérieur de l'éphédrine. Nous avons dédoublé l'un d'eux en antipodes optiques. Les essais pharmacologiques de ces produits n'ont d'ailleurs pas démontré une activité plus forte que celle de l'éphédrine lévogyre.

Dans le second chapitre nous avons étudié la préparation et les constantes physiques de plusieurs isomères et homologues de la novocaïne, de la stovaïne et de leurs dérivés anesthésiques. Les essais pharmacologiques n'ont pu permettre d'établir aucune règle précise quant à la relation entre l'action physiologique et les positions isomériques.

Le troisième chapitre de notre travail est consacré à l'étude des dérivés de la pipérazine mono- et di-substituée. Parmi eux nous avons trouvé des corps jouissant de propriétés fortement anesthésiques quoique s'écartant d'une façon très nette de la constitution des anesthésiques déjà connus.

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

DISPERSION ROTATOIRE :
MESURES, EMPLOI EN CHIMIE

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 2 Octobre 1929.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

CH. MAURAIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

Imprimerie des PRESSES UNIVERSITAIRES DE FRANCE, Paris-Saint-Amand.
3-10-1929.
